

THESIS

MUNICH

1963

**Klinische und experimentelle Studien zu
drei Fällen von Kälteagglutininämien,
mit besonderer Berücksichtigung der
Blutsenkung und des Thrombozyten-
metamorphogramms**

Karl August Sasse

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Klinische und experimentelle Studien zu
drei Fällen von Kälteagglutininämien,
mit besonderer Berücksichtigung der
Blutsenkung und des Thrombozyten-
metamorphogramms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl August Sasse
aus Lehrte

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. R. MARX
Korreferent:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.7.1963

INHALTSVERZEICHNIS

I.	ALLGEMEINE EINLEITUNG	1
II.	THEORIE DER ERNÄHRUNG	7
	1. NUTRIENTEN	7
	2. ENERGIE	10
III.	PRAXIS DER ERNÄHRUNG	15
	1. NUTRIENTEN	15
	2. ENERGIE	18
IV.	ERGÄNZENDE INFORMATIONEN	25
	1. NUTRIENTEN	25
	2. ENERGIE	28
V.	ZUSAMMENFASSUNG	35
	1. NUTRIENTEN	35
	2. ENERGIE	38

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER KRANKENGESCHICHTEN	7
III. DIE BLUTSENKUNG UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH "LOGANTAN" UND "B6 I"	23
Die Blutsenkungstheorien	23
Ergänzende Experimente	29
Therapie-Idee und die BKS unter "Logantan" und "B6 I"	36
IV. DAS THROMBOZYTEN-METAMORPHOGRAMM BEI DEN VORLIEGENDEN FÄLLEN	41
Methodik	42
Tz-Färbung aus silikonisierten Objektträgern	44
Das TMG bei Normalblut und Kälte- agglutininen unter "Logantan" und "B6 I"	46
V. ZUSAMMENFASSUNG	51
LITERATURVERZEICHNIS	53

I. EINLEITUNG

In den Jahren 1907 - 1909 unterschieden WIDAL und CHAUFFARD erstmalig die erworbene von der konstitutionellen Form der hämolytischen Anämien. CHAUFFARD et al. (1908 - 09) gelang dabei der Nachweis eines Hämo-lysefaktors im Serum der Kranken und WIDAL et al. (1907, 1908) fanden Autoagglutinine, deren Existenz sie als wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber der konstitutionellen hämolytischen Anämie ansahen.

Diese serologischen Erkenntnisse gerieten zunächst wieder in Vergessenheit; dagegen wurden die klinischen Merkmale mehr hervorgehoben. So kam es zu den Darstellungen der "akuten febrilen hämolytischen Anämie" durch LEDERER und BRILL (1924 - 26, 1930) und der "chronischen, makrozytären, hämolytischen Anämie" durch DYKE und YOUNG (1938). Den ätiologischen Problemen war man nicht nähergekommen.

Erst als COOMBS et al. 1945 die Antiglobulinmethode entdeckte, wurde etwas Licht in das Dunkel der Phathogenese gebracht.

LOUTIT und MOLLISON (1946) und BOORMAN et al. (1946) führten mit Hilfe des Coombstestes den Begriff der "antikörperbedingten hämolytischen Anämien" ein. Sie wiesen durch die neue Methode Serumfaktoren nach, die sie als gegen die Erythrozyten gerichtete Antikörper ansahen und für die Krankheitsursache hielten. Da heterophil wirksame Antikörper in der menschlichen Phathologie nach dem derzeitigen Wissenstand keine hämolytischen Anämien verursachen, wurden die neuen Serumfaktoren als Autoantikörper aufgefasst. Es sind phathologische Proteine, die die körpereigenen Erythrozyten direkt schädigen und sie beschleunigt abbauen.

LANDSTEINER hatte 1903 erstmalig Kälteagglutinine nachgewiesen und Beziehungen zu bestimmten Formen von hämolytischen Anämien vermutet.

In neueren Arbeiten, u. a. von FRANK (1944), HEILMEYER (1947), DACIE (1950), SCHUBOTHE (1950 - 53) gelang die Einordnung der Kälteagglutininämien in diese Krankheitsgruppe.

Es wird heute zwischen einem akuten hämolytischen Syndrom mit hohem Kälteagglutinititer und einer "chron. Kälteagglutinationskrankheit" unterschieden.

Kälteagglutinine sind Serumglobuline, die in niedrigen Konzentrationen auch bei Gesunden vorkommen. Sie agglutinieren, unspezifisch nach Blutgruppe und Spezies, auch körpereigene Erythrozyten in einer Temperaturamplitude von $0 - 10^{\circ}\text{C}$; (Optimum 0°C). Sie sind wärmerereversibel. Bei der "chron. Kälteagglutinationskrankheit" und beim "akuten hämolytischen Syndrom" nach Viruspneumonien, sowie, seltener, nach infektiöser Monokleose, Hepatitis, grippalen Infekten, Leukämien, Karzinomen etc. treten sie stark vermehrt auf. ($1 : 250000$) und höher). Proportional mit ihrer Vermehrung erweitert sich die Temperaturamplitude bis zu 32°C . Es kommt dann zu Autoagglutinationen in den Gefäßen kühler Hautpartien. Das pH-Optimum der Kälteagglutinine liegt bei $6,5 - 7,0$; sie sollen fast immer "komplett" sein, d. h. sie wirken auch in physiologischer Salzlösung. Nach WERNER und ESS (20) gehören sie den Makroglobulinen an. Es sind Molekulargewichte von $230000 - 800000$ gemessen worden, bei $10,7 - 18$ Svedberg-Einheiten.

Es gibt auch den Begriff der "inkompletten Kälteantikörper" (Dr. JUNG-WIRTH, gerichtsmed. Institut der Universität München). DACIE (2) bestreitet ihre Existenz; der positive Coombstest beruhe auf einer Fixierung von Proteinen aus dem Serumkomplementkomplex, einem subhämolytisch wirkenden Anti-H-Antikörper, der auch bei Gesunden in Kraft tritt.

Serologisch grosse Ähnlichkeit mit den Kälteagglutininen haben die monophasischen Kältehämolysine, antierythrozytäre Autoantikörper. Sie wirken, unter Beteiligung eines Komplements, zwischen 15 und 30°C , optimal bei 22°C , was dadurch zustande kommt, dass die Ambozeptorwirkung von $0 - 30^{\circ}\text{C}$ abnimmt und die Komplementaktivität von $10 - 30^{\circ}\text{C}$ zunimmt und sich die beiden Kurven bei 22°C schneiden, wo sie ihr gemeinsames Wirkungsoptimum entfalten.

Die Ähnlichkeit des monophasischen Hämolysinambozeptors mit den Kälteagglutininen führte zu der Vermutung (DACIE), dass beides die gleichen Substanzen in verschiedenen Manifestationsformen sind; ihr Unterschied bestehe nur in den klinischen Erscheinungen und in der Komplementbindung des ersten. Dem entspricht die klinische Erfahrung, dass einmal eine hämolytische, einmal eine agglutinierende Komponente mehr im Vordergrund stehen kann.

In dieser Arbeit werden drei Fälle behandelt, die wir als "chronische Kälteagglutininämien" einordnen. In einem Fall tritt klinisch das Bild der "chron. symptomatischen, erworbenen-hämolytischen Anämie" stärker in Erscheinung. Gemessen an der derzeitigen Systematik der erworbenen hämolytischen Anämien sind Varianten innerhalb der Krankheitsbilder festzuhalten.

Besonders die Kälteagglutination der Thrombozyten im Fall 3 regte zu Untersuchungen ihres Ausbreitungsvermögens im Thrombozyten-Metamorphogramm (TMG) nach R. MARX u. Mitarb. an.

Weiterhin wurde die Beeinflussung des TMG durch "Logantan" (Versuchspräparat der Farbwerke Hoechst) und "B6 I" (Versuchspräparat der Firma E. Merck, Darmstadt) erprobt. Beide Präparate hatten in vitro eine hemmende Wirkung auf die Blutsenkung.

Es sollte untersucht werden, ob diese Senkungshemmer auch einen Antiagglutinationseffekt auf die Thrombozyten ausüben.

Im ersten Teil werden zunächst die uns vorliegenden Fälle beschrieben, von denen die Kranke, die Gegenstand der ersten Untersuchung ist, bei Beginn unserer Nachforschung schon verstorben war.

Fragen der Pathogenese und Nosologie sollen diskutiert werden.

Der zweite Teil umfasst im wesentlichen die Darstellung der Experimente und der Theorien und Gedanken, die sie ins Werk setzten.

II. DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER KRANKENGESCHICHTEN

Fall 1 Frau H., Anna, geboren 15.7.1897

E. A.: 1943 eine schwere langandauernde Gelbsucht.

Danach hat sie sich nie mehr richtig erholt. Ständige Müdigkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Übelkeit nach Anstrengungen. Digitalistherapie ohne Erfolg. - 1946: grippaler Infekt; in dieser Zeit abwechselnd blasses und blühendes Aussehen. Seit März 1959 zunehmende Müdigkeit. - Im Juni 1959 erstmalige Diagnose einer Anämie; es fielen pathologische Formen der Erythrozyten auf. Seit längerer Zeit schon (keine genaue Angabe), wurden Nase, Kinn und Hände bei Kälte blau. - Stationäre Aufnahme am 13.12.1959.

Befund: sehr anämisch, kein Ikterus, Exantheme oder Ödeme. Bei Kälte Akrozyanosen an Händen und Nase. Leber 3 QF, druckempfindlich; Milz nicht vergrößert. - Coombstest: 1 : 32, Kälteagglutinine: 1 : 2000, HB : 47 %, Retikulozyten: 120 %, Serumeisen (HEILMEYER-PLÖTTNER): 248 %, Erythrozyten: 2,6 Mill.

Anisozytose, Polychromasie. Price-Jones-Kurve; Max. bei 6; -osmot. Resistenz: 0,46 - 0,36 % NaCl; Bil. i. Serum; direkt 1,92 mg%, gesamt 3,67 mg%. Leukozyten: 4100 (Lymphozyten: 30 %!) Elektrophorese unauffällig. EKG: keine Zeichen einer muskulären Herzinsuffizienz.

BKS: 112/131 (WESTERGREN) b. 22°C; 9/16 bei 37°C. Thrombozyten: 25000 (FEISSLY-LÜDIN-ROVATTI) s. unten. Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT: Citratblut, bei 37°C und wiedererwärmt nach 5 Aufenthalt im Eisschrank, zeigte normale m_e-Werte. Siehe Abbildung 1 und 2.

Bei Abkühlung des Citratblutes im Eisschrank bildete sich ein fester Erythrozytenthrombus im Reagenzglas, während das Plasma seine flüssige Beschaffenheit behielt. Bei Wiedererwärmen löste sich das kugelige Gebilde auf, wobei eine partielle Hämolyse auftrat.

Verlauf: Bis zum 9.4.60 stationäre Behandlung. Besserung des Zustandes zunächst unter Pruinethol- und Cortison u. ACTH-Therapie. (Purinethol in 2 Behandlungsphasen von je 500 mg nach Absetzen des Cortisons).

Nach Anstieg der Kälteagglutinine auf 1 : 32000 war der optimale Titer 1 : 64; Coombstest ständig 1 : 32; Thrombozyten und Leukozyten zeigten normale Werte, abgesehen von einer Lymphozytose, die Werte bis 47 % ergab. Die Erythrozyten erholten sich auf 3,96 Mill., desgleichen die Retikulozyten auf 33 ‰ HB auf 85 %, Serumbil. auf 0,65 mg% (dir.), 1,15 mg% (ges.). Die BKS kam bis 44 i. d. 1. Std. Eine interkurrent aufgetretene Cystitis verschwand nach Furadantin.

Bei der Entlassung war die Patientin noch leicht ermüdbar. Es ergaben sich folgende Befunde:

Kälteagglutinine (K.A.): 1 : 100; Hb: 74 %;

BKS: 116 i. d. 1. Std.

Nach der Entlassung langsame Verschlechterung des A.Z.; im Februar wieder stationäre Aufnahme.

Befund: Leber handbreit unter dem Rippenbogen hart, Milz bei max. Inspiration tastbar. Kein Ikterus. Im Laufe der Untersuchungen, die im wesentlichen keine neuen Ergebnisse zeigten, ergab sich ein auffälliges Elektropherogramm;(s. Abb. 3).

5.8.1959

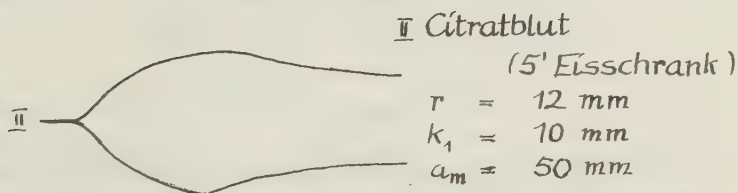
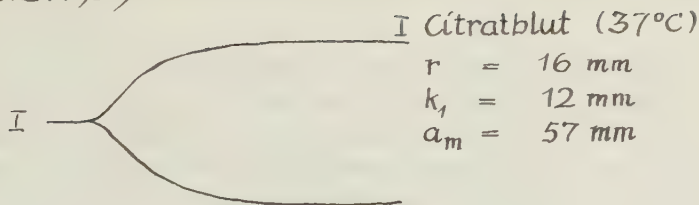


Abb. 1

26.8.1959

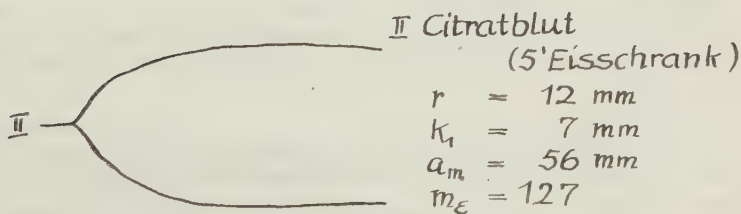
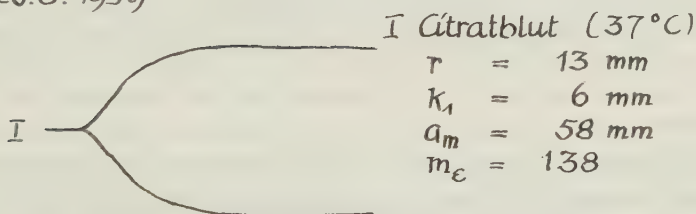


Abb. 2

Gesamteiweiss: 6,55 g%; Albumine 51,4 %, α_1 -Glob.: 4,9 %
 α_2 -Glob: 6,7 %, β -Glob.: 6,8 %, γ -Glob.: 30,2 %

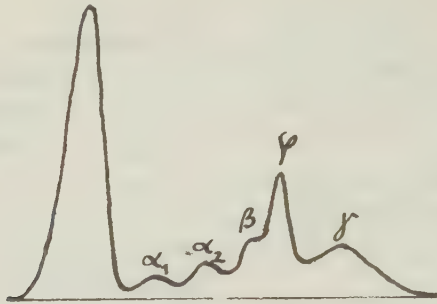


Abb. 3

Der Verdacht auf Makroglobulinämie lag nahe. Die Ultrazentrifugenanalyse ergab dann auch 14,1 % Makroglobuline von 16 Svedberg-Einheiten.

Am 21. 4. 1961: Tod nach Zeichen diskreter Lungenembolie.

Sektionsprotokoll: Graurotes Mark in allen Abschnitten beider Femurschäfte; Himbeermark in Wirbelkörpern und Sternum; grauroter Milztumor (360 g); Lungenproteinose: mehrere feste, graue Rundherde bis Haselnussgrösse in beiden Lungen. - Schubweise Lungenembolie; zahlreiche z. T. wandadhärente Thromben. Verfettung und Kapselfibrose der Leber; Nephrose beiderseits.

Histologie:

Lunge: alveoläre Proteinose. - Femurmark: hochaktives Zellmark mit vollständiger lymphytischer Metaplasie Lymphknoten: "Lymphadenose". - Myocard: lockere, lymphiodzelluläre Infiltrate.

Todesursache: Lungenembolien.

Epikrise: Grundkrankheit Lymphoretikulose, klinisch Makroglobulinämie Waldenström mit Kälteagglutininämie.

Diskussion:

Bei dem langjährigen schlechten Gesundheitszustand der Patientin waren Müdigkeit, Dyspnoe und geringe Spannkraft besonders augenfällig. Die chronische Kälteagglutinationskrankheit hat eine deutliche Komponente einer hämatolytischen Anämie vom LOUTIT-Typ ohne Ikterus. Es ist merkwürdig, dass das direkt reagierende Bilirubin durchweg mehr erhöht ist als das indirekte.

Die Müdigkeit und Dyspnoe deuten wir als ein Symptom der Anämie und der mangelhaften O_2 -Zufuhr durch die Kälteagglutination in den Lungenkapillaren.

Die Thrombozyten waren in diesem Fall normal, was den allgemeinen Angaben entspricht.

Das TEG des im Eisschrank vorbehandelten Citratblutes war in einem Fall pathologisch verändert, was wohl auf eine Schädigung der Thrombus-Scherelastizität durch die Erythrozytenagglutination zurückzuführen ist. In der anderen Untersuchung unter den gleichen Bedingungen war das Ergebnis normal. Warum sich hier Kälteagglutination nicht bemerkbar gemacht hat, ist nicht deutlich. Immerhin spricht der normale $m\bar{v}$ -Wert in beiden Fällen gegen eine Thrombozytopathie, bzw. eine Thrombozytenagglutination.

Über 1 Jahr nach der ersten Untersuchung zeigte sich im Elektropherogramm ein "M-Gradient" in γ -Stellung und in der Ultrazentrifuge ein Gehalt von 14,1 % Makroglobulinen von 17 Svedberg-Einheiten, womit eine Paraproteinoase im Sinne der Makroglobulinämie Waldenström nachgewiesen werden konnte (9).

Ausser diesen serologischen Befunden gab es nur eine Lymphozytose, die rückblickend als Ausdruck einer schon länger bestehenden lymphoidzellulären Wucherung in den Körperregionen gelten könnte, deren Sektionsbefund dann tatsächlich die Diagnose auf MW erhärtete.

Es sind in den letzten Jahren mehrfach Fälle beschrieben worden, bei denen erworbene hämolytische Anämien mit einer Makroglobulinämie gekoppelt war. WILDE (21) beschreibt den Fall einer 71-jährigen Frau mit Hepatosplenomegalie und Ikterus, häufigen grippalen Infekten und Pneumonien; sie bekam eine hämolytische Anämie mit pos. Coombstest und Autoagglutininen und ein Jahr später eine Makroglobulinämie mit einer hohen 16-S-Komponente.

KANZOW (8) berichtet von einer 64-jährigen Frau, die eine MW hatte und deren Serum Autoagglutination zeigte. Bei der Abtrennung des Paraproteins agglutinierte auch dieses die roten Blutkörperchen.

BAUMGARTNER (11) beobachtete eine chron. Kälteagglutininämie, die 8 Jahre bestand, als eine diffuse lymphatische Proliferation in Knochenmark und Lymphknoten einsetzte.

YOSHIMURA (11) fand im Sternalpunktat bei einer Kälteagglutininämie über 30 % lymphoide Zellen.

Und ein Fall von MARMONT (11) mit Kälteagglutinintitern von 1 : 64000 - 250000. Akrozyanosen, Subikterus und Splenomegalie hatte bei einer Leukozytose von 80000 99 % Lymphozyten. Der Zustand war einer Steroidtherapie nicht zugänglich.

Der Zusammenhang zwischen lymphoidzelligen Wucherungen, wie sie bei MW und bei lymphatischer Leukämie vorkommen, der Produktion von Makroglobulinen und dem Auftreten von hochtitrigen Kälteagglutininen ist auffällig.

WEBER und ESS (20) untersuchten die Kälteagglutinine verschiedener Kranker in der Ultrazentrifuge und fanden Werte von 17,6 - 18, bzw. 10,7 - 14,8 Svedberg-Einheiten.

RITZMANN und LEVIN (15) fanden Kälteagglutinine als leicht lädierbare Makroglobuline aus 6 Polymeren, worauf sie ihre Therapie mit Mercaptanen, von der unten noch ausführlicher die Rede sein wird, aufbauten.

Der zitierte Fall von KANZOW scheint ein direkter Beleg für die gelegentliche Identität von Paraproteinen und Kälteagglutininen zu sein.

Bei MARMONT und YOSHIMURA ist nur ein indirekter Zusammenhang sichtbar, als man annehmen kann, dass die lymphatische Proliferation verantwortlich ist für das Erscheinen von Kälteagglutininen, wie auch festgestellt ist, dass die pathologische Veränderung der lymphatischen Organe bei MW von dem Auftreten des Paraproteins Makroglobulin nicht zu trennen ist (9). In diesem Sinne spricht einerseits auch die Beobachtung BAUMGARTNERS. Andererseits spricht der Verlauf dieses Falles, wie auch WILDES und unser eigener, gegen eine so relativ einfache Beurteilung: Kälteagglutinine traten lange vor dem Nachweis von schweren Paraproteinen bzw. einer sichtbaren lymphatischen Entartung auf. Eine Zellveränderung dieser Art konnte bei unserer Patientin nicht im Sternalpunktat festgestellt werden, sondern wurde erst bei der Sektion deutlich. Wahrscheinlich war sie schon längere Zeit vorhanden und vielleicht ist die Lymphozytose im peripheren Blutbild ein schwacher Abglanz eines verborgenen Vorganges.

Der fraglose Zusammenhang von Entartungen des Retikulums und dem Auftreten von Kälteagglutininen wird auch in einem Fall von RANZ und BORCHERS aufgezeigt (16), bei dem ein Kälteagglutinintiter von 1 : 256000 bestand, und wo bei der Obduktion eine tumorförmige Retikuloze der Lymphknoten im Rumpfg Gebiet mit Paramyloidablagerung gefunden wurde.

Aber alle Gedanken über die tieferen ätiologischen Verbindungen bleiben Hypothesen. Vielleicht ist die humorale Entartung, wie sie uns beim Auf-

treten von Autoagglutininen begegnet, manchmal Vorbote und erster Ausdruck einer schon in der Tiefe des Organismus vorbereiteten lymphoiden oder lymphatischen Retikulose, die in einem Fall zu einer Leukämie oder Lymphadenose, im anderen Fall zu einer Makroglobulinämie auswachsen kann. - In diesem Zusammenhang soll noch erwähnt werden, dass die Diskussion über die Spezifität des Knochenmarkbefundes bei Morbus Waldenström keineswegs abgeschlossen ist. BERNDT (1) zieht den Schluss, dass bei unvoreingenommener Betrachtung die Zellmorphologie des Myelogramms bei Myelomen, Lymphadenosen und Retikulosen nicht unbedingt unterschieden werden kann und dass die Makroglobulinämie nur ein gelegentlicher Ausdruck dieser Erkrankungen ist. Selbst KAPPELER, KREBS und RIVA, die der MW eine zellulärpathologische Spezifität im Sinne einer "lymphoid-plasmazellulären Retikulomatose" zuerkennen, geben zu, dass das "Symptom Makroglobulinämie das schwächste Glied in der Beweiskette der MW darstellt." - Der Sektionsbefund unseres Falles spricht ganz im Sinne BERNDT'S.

Auch die Frage nach der Pathogenese kann nicht eindeutig beantwortet werden. Die Viruspneumonie kommt hier wohl nicht in Betracht, da erfahrungsgemäss dabei ein akutes hämolytisches Syndrom mit K. A. - Titern und hohem Fieber spontan auftritt, wofür es in der Anamnese keinen Anhalt gibt. Die Hepatitis kann eher mit dem Ausbruch der Krankheit in Verbindung stehen; denn die Müdigkeit und Kurzatmigkeit besteht seit der Z. it, und SCHEIFFARTH und FRENGER (20) beschreiben gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Zirrhose und hämolytischer Anämie in einigen Fällen. Die Schwere und Dauer der Anämie hängt dabei von der Schwere und Dauer der Hepatiden ab. Bei dem erhöhten direkten Bilirubinspiegel und dem Sektionsbefund: "Verfettung" der Leber ist ein verborgener chronisch dystrophischer Prozess diskutabel.

Andrerseits ist die hämolytische Anämie erst 1959 eindeutig nachgewiesen worden und der zwischenzeitliche Symptomenkomplex ist so unspezifisch, dass die vorstehenden Aussagen darüber sehr strittig sind.

Die Lungenembolien schliesslich, die das Schicksal der Patientin besiegelten, sind mit grösster Wahrscheinlichkeit eine Folge peripherer intravasaler Agglutinationen, die auch bei sorgfältiger Verwahrung der Kranken nicht immer ausgeschlossen werden können.

Fall 2 St., Brigitte, 14 Jahre.

E. A.: Veranlagung zu "Blutarmut" in der väterlichen Familie; Grossmutter väterlicherseits starb an Perniciosa.

E. A.: 1957 mittelschwere asiatische Grippe.

1959 Polioimpfung mit Salk-Impfstoff. Seit März müde und blass, Flimmern vor den Augen. Behandlung mit Eisenpräparaten ohne Erfolg. Im Januar 1961 wegen einer Thrombophlebitis stationär behandelt. Es stellte sich eine hämolytische Anämie heraus: Hb 47 %; BKS 120 1. Std.; kein Ikterus, Urin unauffällig. Dagegen war der Eiswürfeltest nach SCHUBOTHE positiv; d. h. nach Hyperämisierung der Handinnenfläche mit heissem Wasser trat an der Stelle, an der ein Eiswürfel fest aufgedrückt wurde, nach einigen Minuten eine deutliche Blässe auf, was zu der Vermutung einer Kälteagglutininämie führte. Diese Diagnose ist durch serologische Untersuchungen damals nicht gesichert worden. Aber auch die BKS im Eisschrank war gegenüber Zimmertemperatur deutlich beschleunigt. Die Patientin stellte nach kurzen Aufenthalten in kühler Luft ein gesteigertes Unwohlsein fest. Eine Akrozyanose ist nie aufgetreten. - Juni 1961: wieder Beinschwellung, und noch unter Cortisontherapie, erlitt die Patientin einen cerebralen Krampfanfall: es traten Ataxien, aber keine Lähmungen auf. Das EEG führte zu dem dringenden Verdacht auf einen herdförmigen Prozess, (Dr. WEINMANN, Schwabinger Krankenhaus München). Im Juli wurde Cortison abgesetzt, 3 Wochen danach entwickelte sich eine choreaartige Unruhe: Augenrollen, Grimassieren, Zappeln mit den Armen und eine motorische Aphasie. -

Bei der Entlassung 1 Monat später: Hb 64 %; BKS 70/90.

Bei der folgenden ambulanten Behandlung bestanden zu Anfang noch Sprach- und Schreibschwierigkeiten. - Milz perkutorisch vergrößert, aber nicht tastbar.

15.9.1961: Coombstest 1 : 32; K.A.: 1 : 256; Hb 47 %; Bil. i. Ser.: dir. 0,25 mg%, ges. 0,53 mg%;

Leukozyten: 4100; BKS: 110/130 (22° C), 126/141 (4° C)

17.11.61: Hämatokrit 24 %; BKS: 107/115 (22° C) 126/136 (4° C). - Das bei 4° C kurzfristig gekühlte Citratblut zeigte keine Agglutination, sondern verhielt sich vollkommen normal. -

Thrombozyten: 160400 (FEISSLY, LÜDIN, ROVATTI, Modifikation DERLATH):

(Citratblut wird in einer Leukopipette ad Marke 0,5 aufgezogen; bis Marke 11 wird eine 2 % Novocainlösung nachgezogen. Nach Durchmischung 5' warten, bis die meisten Erythrozyten hämolytisch sind. Beschicken einer Neubauer-Zählkammer, 15 - 20' in feuchter Kammer aufbewahren, zur vollständigen Sedimentierung der Thrombozyten. Anschliessend Auszählung von 5 der mittleren kleinen Quadrate. Die Summe wird - bei einem Mischungsverhältnis von 1 ad 5 - mit 1200 multipliziert.)

TEG: siehe Abb. 4 (Vorbereitung zur TEG-Untersuchung siehe unten S. 19)

18.12.1961: BKS: 110/114 (37°C), 98/105 (22°C), 7/11 (4°C); bei der Blutsenkung im Eisschrank zeigte sich in der Erythrozytensäule eine eigenartig aufgelockerte Flockung, die teilweise so weitmaschig war, dass die Blutsäule unterbrochen war.

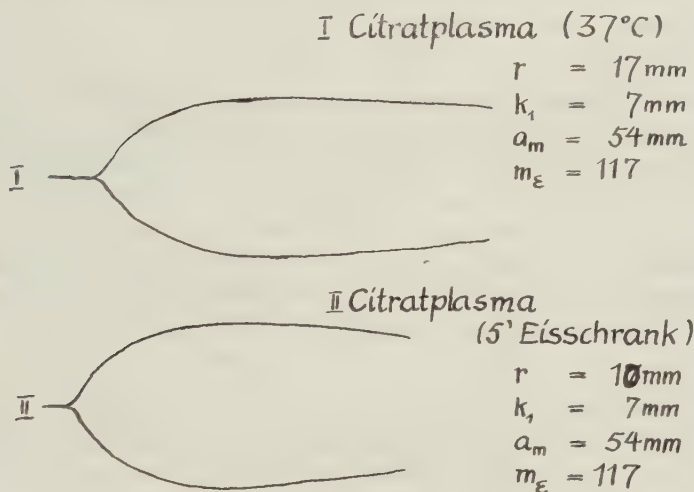


Abb. 4

16.1.1962: K.A.-Titer: 1 : 128. Tz: 144000. Hb: 63 %.

Erythrozyten: 3,31 Mill. Leukozyten: 2750

BKS: 122/124 (37°C), 135/150 (4°C)

Während der ambulanten Behandlung bekam die Patientin 3 mal täglich 1 Tabl. "Logantan" (Versuchspräparat der Farbwerke Hoechst; BKS-Hemmer und Antiphlogisticum. Siehe auch S. 36 oben). Es wurde gut vertragen, hatte aber keinerlei subjektive oder objektive Effekte.

Die Patientin wurde sorgfältig vor Kälte geschützt, war aber ständig müde und blass. - Nach einem grippalen Infekt Ende Januar verschlechterte sich ihr Zustand; sie wurde erneut stationär behandelt.

Befund: Äusserst anämisches Aussehen, kein Ikterus, Leber 1 QF, Milz 2 QF, hohes Fieber. - Hb: 21 %, Ery.: 1,1 Mill., Retikulozyten: 200 %, Leukozyten: 5100, (33 % Lymphozyten), Bil. i. Ser.: 0,47 mg% dir./0,85 mg% ges. Elektrophorese: Gesamteiweiss auf 5,94 g% erniedrigt, α - u. β -Globuline etwas erhöht.

Coombstest positiv, Kälteagglutinine: 1 : 256, Kälte- und Wärmehämolyse negativ. Tz: 99000

Verlauf: unter Corticosteroid-Therapie Besserung des Zustandes, ohne Bluttransfusion: Hb: 70 %, Ery.: 3,56 Mill., Leukozyten 7700 (Lymphozyten 19 %) Tz.: 128000, BKS: 12/18.

Diskussion:

Die Symptome der Kälteagglutinationskrankheit treten hier zurück gegenüber der chronischen hämolytischen Anämie, die durch ihren unklaren Beginn, Müdigkeit und Schwäche, den positiven Coombstest, die niedrigen Hb-, hohen Retikulozytenwerte und den Milztumor gut gekennzeichnet ist. Ein Ikterus hat nicht bestanden, und die Bilirubinwerte sind ebenfalls unauffällig. Niedere Leukozytenwerte wie hier werden von BRAAKER (2) in 8 von 20 Fällen beobachtet. Die Thrombopenie bei dem letzten akuten Schub entspricht den allgemeinen Angaben; das TEG war nicht pathologisch verändert, so dass hier wohl die Plättchenfunktion nicht geschädigt ist. (Weiteres im experimentellen Teil).

Die Thrombophlebitis im Bein und die cerebralen Symptome sind wahrscheinlich auf thromboembolische Gefässverschlüsse zurückzuführen, wie sie bei erworbenen hämolytischen Anämien und Kälteagglutininämien nicht selten vorkommen (2). Gegen einen Cortisoneinfluss bei den Krampfanfällen spricht der Befund des EEG und die Tatsache, dass die Sprach- und Schreibschwierigkeiten noch lange bestanden und sich erst langsam regenerierten.

Von besonderem Interesse in unserem Fall ist der Befund der Kälteagglutinine. BRAAKER (2) fand den Titer in 19 von 20 Fällen erworbener hämolytischer Anämie normal (0 - 1 : 64); einmal war er auf 1 : 128 erhöht. Der Wert von 1 : 256 in unserem Fall ist wahrscheinlich auch nicht dauernd krankheitsbestimmend, - auch die negative Agglutinationsprobe mit Citratblut bei Unterkühlung spricht dagegen -, jedoch ist anzunehmen, dass die Kälteagglutinine im Verlauf der Krankheit stärker ins Geschehen getreten sind. Immerhin geben der damals positive Eiwürfeltest und die Kälteempfindlichkeit der Blutsenkung einen gewissen Hinweis darauf. (Die Probleme der Blutsenkung werden unten im Zusammenhang abgehandelt).

Die Pathogenese ist unklar. Eine asiatische Grippe, der eine hämolytische Anämie nachfolgte, ist zwar von BEICKERT und SPRÖSSIG (20) beschrieben wor-

den, aber nach der vorliegenden Anamnese haben sich die ersten Symptome erst viel später eingestellt. Über ein hämolytisches Syndrom nach einer Polio-impfung mit Salk-Serum ist bis jetzt nichts bekannt. Die pathogenetischen Zusammenhänge mit der Vorgeschichte sind also unbestimmt. - Der neue hämolytische Schub konnte allerdings mit dem grippalen Infekt in Verbindung gebracht werden.

Das Krankheitsbild dieses Mädchens zeigt einen Grenzfall im Rahmen der Kälteagglutininämien. Denn einerseits beherrschen hier die Kälteagglutinine nicht eindeutig das Geschehen, andererseits treten sie aber mehr als normalerweise im Serum erworbener hämolytischer Anämien auf. Und selbst, wenn man die serologischen Bestimmungen als im Rahmen der Fehlergrenze sehen will, bleiben immer noch die früheren verdächtigen klinischen Befunde.

Schliesslich stehen auch in unserem Fall 3 die serologischen Analysen in rätselhaftem Widerspruch zum klinischen Bild.

Fall 3 B., Anna, geboren 1901

E. A.: 1951 Radiumbehandlung bei klimakterischen Blutungen.

1954: Pneumonie; seither Beklemmung beim Atmen, Verschleimung der Bronchien. -

Seit Mai 1961 blau-violette Verfärbung der Unterarme und Unterschenkel. Die betroffenen Stellen waren schmerzhaft. Behandlung mit Novocain-Infusionen und CO₂-Bädern waren erfolglos. Wärme hatte eine wohltuende Wirkung.

Befund: keine auffallenden Merkmale einer Anämie, kein Ikterus. Nase, tibiale und fibuläre Seite der Unterschenkel, sowie die dorsalen Seiten der Unterarme stark zyanotisch verfärbt; Beine und Arme in pränekrotischem Zustand und schmerzhaft (s. Abb. 5)

Keine Makroglobuline, Coombstest negativ, keine Kälteagglutinine nachweisbar, BKS: 98/105 (22⁰ C), Prothrombinindex: 90, DUKE S : 3'21^(subaqual) LEE-WHITE: 7 1/2'.

Thrombozyten nicht zählbar; dichte Tz- und Erythrozytenagglutinate bei mikroskopischer Untersuchung. - Erythrozytenzahl nicht feststellbar. Die Leukozyten waren ebenfalls zusammengeballt; eine exakte Auszählung war nicht möglich.

Leuko-Diff.: S 28 %, L 59 %! Mon. 8 %, Bas. 1 %, St. 4 %.

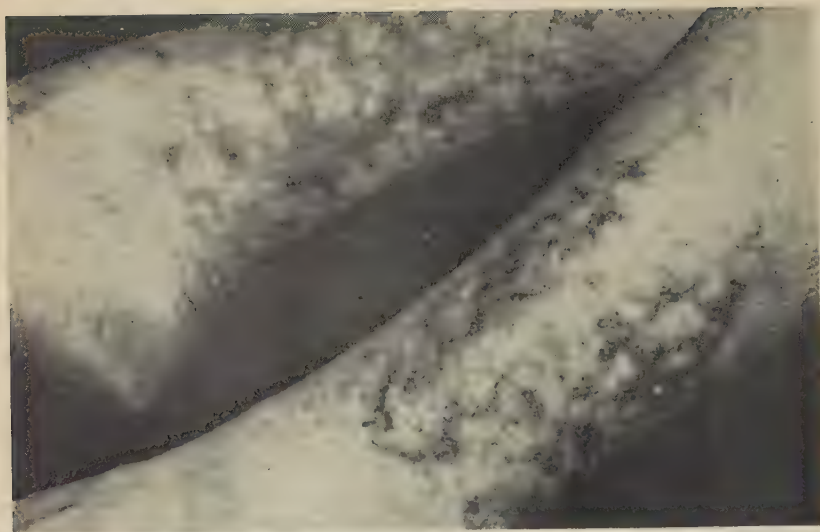


Abb. 5

Das bei 4° C gekühlte Citratblut zeigte eine feinkörnige Agglutination an der Reagenzglaswand, die bei Wiedererwärmung verschwand. (s. Abb. 6)

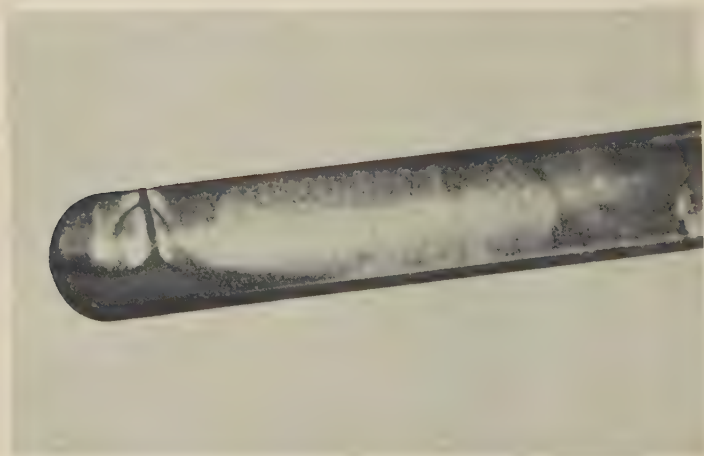


Abb. 6

Verlauf bei ambulanter Behandlung:

"Logantan": 1. Woche 100 mg, 2. Woche 200 mg, dann ständig 200 mg.

8.9.61: BKS: 78/98 (22°C), Leuko-Diff.: S 35 %, Lymphoz. 50 %, St. 8 %, Mon. 6 %.

4.10.61: Coombstest: 1 : 32, inkomplette Kälteantikörper: 1 : 4000 (Dr. JUNGWIRTH), TEG: $r = 15'$, $K_1 = 8'$, $m_c = 50$

25.10.61: Die Patientin ist sehr kälteempfindlich. Zyanose, Schmerzen und Atemverschleimung nehmen zu. Nur mit warmer Wollkleidung und bei gleichbleibender Temperatur (25°C) fühlt sie sich wohler.

BKS: 23/51 (22°C), TEG: $r = 8'$, $K_1 = 8'$, $m = 44$.

Während die BKS eine Tendenz zur Besserung zeigt, ist das subjektive Befinden eher schlechter. Anstrengungen werden schlecht vertragen. Der Zustand der Arme und des linken Beines hat sich etwas verschlechtert.

Tz: 67000.

Die Zählung gelang nur nach sorgfältiger Vorbereitung: Rekordspritze mit vorgelegtem Na-Citrat, Neubauer-Zählkammer und Deckglas, Leukopipette mit Novocainlösung ad Marke 0,5 mussten im Brutschrank vorgewärmt werden. Nach Entnahme des Venenblutes wurde die Zählkammer im Schutze des Brutschrankes mit dem warmen Blut beschickt. Ohne diese Massnahme trat sofort Agglutination der Erythrozyten und Thrombozyten ein

10.11.61: BKS: 12/21 (22°C), 23/36 (37°C)

8.12.61: Die Patientin nimmt 2 mal täglich 1/2 Tabl. "Logantan". Höhere Dosen (2 mal 1 Tabl.) haben sich wegen Appetitlosigkeit nicht bewährt. Nach wie vor starke Verschleimung der Atemwege; die Lungenstauungen haben sich gebessert.

Leukozyten: 4200, Tz: 63000 (Wärmeverbereitung)

Um einen deutlicheren Eindruck zu gewinnen, wie die Tz-Funktion durch Agglutination bei Temperaturen unter 37°C beeinflusst wird, werden zwei Ansätze gemacht. Im ersten werden die warmgehaltenen Thrombozyten im TEG geprüft, im zweiten werden die Plättchen vor der Prüfung im TEG $20'$ bei 4°C gekühlt. Störende Einflüsse durch die Erythrozytenagglutination werden dadurch ausgeschaltet, dass das frisch entnommene Citratblut $2'$ bei 1000 U/min zentrifugiert wird. Das thrombozytenreiche Plasma wird abgehoben und in vorgewärmte bzw. vorgekühlte Stahlküvetten des TEG pipettiert. Dabei musste darauf geachtet werden, dass das Zentrifugenglas, die Saugpipette und die für den Warmansatz bestimmte Stahlküvette im Brutschrank gewärmt waren und dass in der

Zeit von der Entnahme des Blutes aus der Vene bis zum Einfüllen des Plasmas in die Küvetten eine möglichst geringe Abkühlung stattfand. Nur so war es möglich, die Agglutination der Plättchen einigermassen zu verhindern und damit ihre Funktion bei der Gerinnungsbildung so gut wie möglich zu erhalten. - Das Plasma für den Kalt-Ansatz wurde sodann mit der Stahlküvette im Eisschrank vorgekühlt. (Ergebnis s. Abb. 7)

I Citratplasma (37°C)

$r = 21 \text{ mm}$

$k_1 = 13 \text{ mm}$

$a_m = 50 \text{ mm}$

$m_E = 100$

I

II Citratplasma

(5' Eisschrank)

II



Abb. 7

Kälteagglutinine: 1 : 4000 inkomplette Kälteantikörper.

Elpho.: Gesamteiweiss: 7,72 g%, Alb. 50,0 %, α_1 -Glob.: 6,1 %, α_2 -6,1 %, β -13,6 %, γ -24,2 %.

10.1.62: Ery.: 3 180 000 (Wärmebehandlung) Tz: 97 000 (Wärmebehandlung); inkompl. Kälteantikörper: 1 : 64, BKS 90/94 (37°C), 9/17 (22°C), 61/78 (4°C).

TEG s. Abb. 8

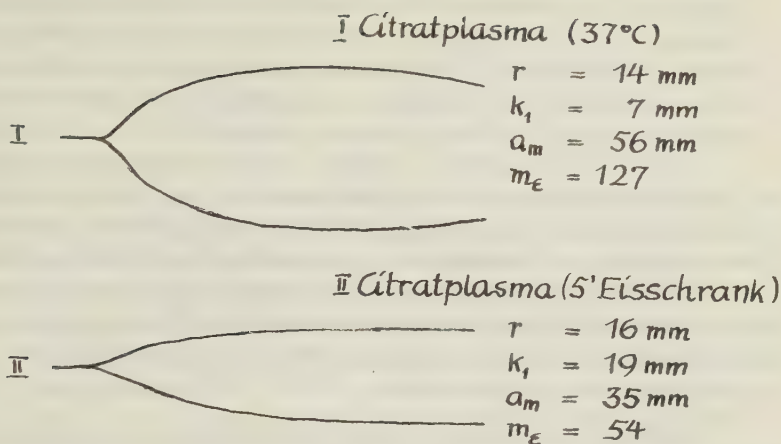


Abb. 8

Diskussion:

Der vorliegende Fall stellt im Rahmen der Autoaggressionskrankheit eine Besonderheit dar: Es werden lediglich inkomplette Kälteantikörper, zuerst in einem Titer von 1 : 4000, später 1 : 64, nachgewiesen. Ausser dem gelegentlich positiven Coombstest verlaufen die serologischen Untersuchungen auf Makroglobuline und Kälteagglutinine negativ. Bei der ersten ambulanten Untersuchung war gar kein serologisch-pathologischer Befund zu erheben. Trotzdem haben von Anfang an bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt die kälteempfindlichen, schmerzhaften, z. T. pränekrotischen Zyanosen bestanden.

Nach SCHUBOTHE und DACIE (2, 20) spielen die inkompletten Kälteantikörper bei den Kälteagglutinationskrankheiten eine bedeutungslose Rolle; dennoch gibt es in unserem Fall ein wesentliches Kriterium für eine Kälteagglutination der Erythrozyten: die Ballung der roten Blutkörperchen in der Zählkammer und die körnige Agglutination des Citratblutes an der Reagenzglaswand, die nach Wiedererwärmung reversibel war (Abb. 6).

Die Probe fiel hier zwar nicht so extrem aus wie im Fall 1, aber auch die klinischen Befunde lassen auf eine Kälteschädigung des Blutes schliessen: die RAYNAUD-artigen Stauungen und Zyanosen, deren atypische Lokalisation betont werden muss. (Auch RANZ und BORCHERS (16) beobachteten zyanotische

Hautmarmorierungen an Rumpf und Extremitäten, bei einem K.A. -Titer von 1 : 260000). Ebenso sind die Kurzatmigkeit, die wiederum ein Ausdruck der Verklumpung der Erythrozyten in den Lungenkapillaren zu sein scheint und die Verschleimung und Austrocknung der Atemwege, besonders der Nase, bemerkenswert. Dabei handelt es sich wohl um eine Dystrophie der Schleimhäute, wie sie als Folge einer pathologischen Blutphysiologie bei dieser Krankheit in Körperregionen, die der Kälte besonders ausgesetzt sind, vorkommen kann.

Auffällig ist weiterhin die ausgesprochene Thrombopenie und die Tz-Agglutination, die in der Zählkammer sichtbar wurde. Da kein Anhalt für eine exogene Schädigung vorliegt, muss auf Autoagglutinine geschlossen werden, die auch eine Thrombopenie bewirken können (20). Die Ergebnisse des TEG sprechen ganz in diesem Sinne: der niedrige m_c -Wert des warmen Plasmas ist der Ausdruck der Thrombopenie und Thrombopathie, und das vollständige Versagen einer Thrombusbildung beim gekühlten Plasma verrät eindeutig eine Kälteschädigung der Plättchen.

BRAAKER (2) findet bei 2 von 20 Fällen erworbener hämolytischer Anämie Tz-Werte unter 40000; bei diesen wurden antithrombozytäre Serumfaktoren festgestellt. -

Vielleicht trägt die Thrombozytopathie eine Teilschuld an den atypischen hämatomartigen Verfärbungen der beschriebenen Hautpartien. ACKROYD (1949, 1952) findet bei seinen Versuchen mit antithrombozytären Antikörpern bei verschiedenen Tieren ausser einer Thrombopenie auch eine Purpura; er stellt einen Gefässwandfaktor zur Diskussion: Thrombozyten und Kapillarwand hätten vielleicht ein gemeinsames Protein, das geschädigt wird (20).

Schon am Anfang des Jahrhunderts fanden SACERDOTI, LEDINGHAM und BEDSON in Tierversuchen mit antithrombozytären Antiseren ausser einer Thrombopenie auch eine Gefässschädigung (20).

Die Anämie ist bei dieser Patientin nicht augenfällig. Die Blutbefunde deuten auf eine leichte intermittierende Blutarmut hin, aber das Aussehen der Patientin ist in diesem Sinne bisher unauffällig geblieben.

Die Zusammenballung der Leukozyten in der Zählkammer lassen auf ein antileukozytäres Agglutinin schliessen, und die leichte Leukopenie mag ein Ausdruck für die gesteigerte Anfälligkeit und den schnelleren Abbau der Zellen sein. (Im allgemeinen werden normale bis leicht erhöhte Leukozytenwerte angegeben (2)). Die Vermehrung der Stabkernigen drückt die kompensatorische Neubildung aus.

Die Lymphozytose erinnert wiederum an die Erörterungen zum ersten Fall. Wie weit sie in diesem Sinn zu deuten ist, lässt sich nach dem bisher-

gen Verlauf nicht sagen; es ist lediglich die symptomatische Parallele festzuhalten.

Die Papierelektrophorese gibt eine γ -Globulinvermehrung an, die eine stärkere Antikörperbildung vermuten lässt und sich so mit der Kälteagglutination in Verbindung bringen liesse.

Die Pathogenese ist unklar.

Zusammenfassung:

Es werden 3 Fälle von Kälteagglutininämien beschrieben. Im Fall 1 ist das klassische Bild der chronischen Kälteagglutinationskrankheit ergänzt durch eine Makroglobulinämie Waldenström; im Fall 2 tritt das Symptom der Kälteagglutinine stark zurück zugunsten einer Anämie vom LOUIT-Typ; der 3. Fall schliesslich lässt das hämolytische Symptom so in den Hintergrund treten und hebt, trotz negativer Serumbefunde, einen klinischen Symptomenkomplex der Kälteagglutinationskrankheit, z.T. atypisch, so hervor, dass es schwierig erscheint, die letzten 2 Fälle in das anerkannte Schema exakt einzuordnen.

Die Steroid-, bzw. Purinetholtherapie hatten im Fall 1 und 2 vorübergehende symptomatische Effekte. Im Ganzen waren beide Patientinnen therapieresistent. "Logantan" hatte bei der 2. Patientin ebenfalls keinen Erfolg, während es im 3. Fall eine positive Wirkung zu haben scheint, besonders in Bezug auf die Blutsenkung, die in allen 3 Fällen beschleunigt war. Die Temperaturabhängigkeit war z.T. uncharakteristisch, weshalb sie bei der Besprechung als diagnostisches Hilfsmittel nicht herangezogen wurde. Sie soll später erörtert werden.

Die Thrombozytenfunktion im TEG war im Fall 2 nicht gestört; auch die Zahl der Plättchen war nicht grob vermindert, während im Fall 3 eine deutliche Thrombopenie bei pathologischem TEG festzustellen ist; dem entspricht auch die mangelhafte Ausbreitung der Tz auf der Zaponlackfolie (s. unten).

III. DIE BLUTSENKUNG UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH "LOGANTAN" UND "B6 I"

Bei aller Verschiedenheit der Fälle 2 und 3 hatten sie u. a. eine hohe Blutsenkung gemeinsam, die nach den Ansätzen bei 37⁰ C zu urteilen, nicht ausschliesslich auf eine Wirkung der Kälteagglutinine zurückzuführen ist.

Da uns im in vitro-Versuch senkungshemmende Versuchspräparate mit interessanten klinischen Anfangsergebnissen zur Verfügung standen, erprobten wir diese, neben der klinischen Anwendung, in einer Reihe von Experimenten.

Zuvor wollen wir jedoch näher auf die Probleme der Senkungsreaktion selbst zu sprechen kommen.

FAHRAEUS hat schon in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts umfassende Untersuchungen über die Strömungsverhältnisse des Blutes und die Aggregationstendenz der roten Blutkörperchen angestellt und uns die physiologischen und pathologischen Grundvorstellungen über die Bedeutung der Blutkörperchen-Senkung vermittelt.

Dieses ist im wesentlichen der Mechanismus und der physiologische Hintergrund der Senkungsreaktion:

Das Hauptphänomen ist die verstärkte "Geldrollenbildung" der Erythrozyten, der bildhafte Ausdruck einer reversiblen Zusammenlagerung, wie sie bei einer grossen Zahl von Krankheiten und bei der Schwangerschaft auftritt.

In den prä- und postkapillären Gefässen von unter 0,03 mm Durchmesser ist die Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten grösser als die des Plasmas; daher ist auch ihr Anteil an der Gesamtblutmenge in diesen Abschnitten geringer. Sie bilden hier einen Axialstrom. Kommt es nun zur "Geldrollenbildung" wird ihre axiale Position ausgeprägter, die Zellen des weissen Blutbildes, die sonst in der Mitte mitströmen, werden an den Rand gedrängt, FAHRAEUS spricht von einer "Grenzmobilisierung der Verteidigungskräfte", - die Erythrozyten erhalten in ihren grösseren Formationen eine noch höhere Geschwindigkeit, das Plasma dagegen eine relativ niedrigere. Sein Aufenthalt in den prä- und postkapillären Gefässen wird entsprechend verlängert; dementsprechend konzentrieren sich die Erythrozyten mehr im zentralen Blut und in den Kapillaren.

Diese Vorgänge, vor allem die Verdichtung und Vergrösserung der Erythrozytenhaufen, sind die Hintergründe der beschleunigten Blutsenkung, die wir in den Senkungspipetten beobachten.

Die günstigen Wirkungen jener Erythrozytenballungen sind auf jeden Fall diese:

Eine gewisse Mobilisierung der humoralen und zellulären Abwehrfaktoren des Blutes in den betreffenden Gefässabschnitten und eine Entlastung der Herzarbeit; denn die hohe Viskosität des Blutes beruht zu einem grossen Teil auf seinem Gehalt an Erythrozyten. (Die relative Viskosität des Plasmas ist 1,8; die des Blutes etwa 5). Da in den englumigen Gefässen die Erythrozyten-Konzentration abnimmt, wird auch die Viskosität des Blutes geringer und damit der Gefässwiderstand, der die Herzarbeit wesentlich mitbestimmt.

Andrerseits wird durch die vermehrte Aggregation der Erythrozyten deren Passage durch die Kapillaren erschwert; es entsteht überhaupt eine grössere Neigung zur Embolisierung (3).

Man kann annehmen, dass die Erythrozyten-Aggregation bei Kälteagglutininämien und hämolytischen Anämien auf zwei kombinierten, verschiedenen Ursachen beruht: einmal auf der Wirkung letztlich noch unbekannter Serumei-

weise, die bei einer Vielzahl von Krankheiten die Blutsenkung beschleunigen; (die Wirkung dieser Stoffe in unseren Fällen wird bewiesen durch die beschleunigte BKS auch bei 37⁰ C).- Zusätzlich werden die Erythrozyten durch die Kälteagglutinine miteinander verkettet; bzw. ihre Bereitschaft zur Ballung wird durch die hämolysierenden Proteine erhöht, indem Antigen und Antikörper mit dem Erythrozyten einen Komplex bilden, der seine Oberfläche und seinen Stoffwechsel empfindlich schädigt, worauf er leichter agglomiert, bevor es schliesslich zur Hämolyse kommt (20).

Wenn auch die embolischen Erscheinungen bei unseren Patienten in erster Linie durch agglutinierende und hämolysierende Vorgänge begünstigt wurden, so kann wahrscheinlich auch die unspezifisch erhöhte Agglomerationstendenz der Erythrozyten, wie sie in den hohen BKS-Werten bei 37⁰ C zum Ausdruck kommt, die Emboliegefahr erhöhen.

Von hier aus erscheint es sinnvoll, durch eine Therapie zur Normalisierung der unspezifischen Senkungsreaktion wenigstens eine Ursache für die Erythrozyten-Ballung zu beseitigen und damit die Emboliegefahr abzuschwächen.

Schon in der Antike war die beschleunigte Blutsenkung als Krankheitsmerkmal bekannt: auf dem Aderlassblut bildeten sich die sog. "crusta inflammatoria". Diese Speckhautbildung auf dem abgelassenen Blut ist der Ausdruck dafür, dass die roten Blutkörperchen sich vor der Gerinnung absetzen. Mit diesem Blut ist der Körper zunächst auch teilweise von den Serumbestandteilen befreit, die eine Erythrozytensenkung beschleunigen und er bildet junge Blutzellen, die nicht so leicht aggregieren; die zunächst hohe Zahl der Retikulozyten zeigt hierin eine besonders geringe Neigung, was in dem Symptom der "Schleiersenkung" bei Retikulozytenkrisen zum Ausdruck kommt.

Plasmafaktoren und die Beschaffenheit der Erythrozyten selbst also bestimmen die Blutsenkungsreaktion.

In neuerer Zeit sind weitere Versuche unternommen worden, die Natur dieser Faktoren zu erforschen.

FRIMBERGER (5, 6) ist wie FAHRAEUS der Meinung, dass es sich bei der beschleunigten BKS ursächlich um eine Vermehrung des Fibrinogens oder der Globuline oder beider handelt. Er nennt diese Stoffe, die eine reversible Ballung der Erythrozyten hervorrufen, "Geline", weil sie sich "gelartig" an die roten Blutkörperchen anlagern sollen; unter dem Mikroskop zeigt sich bei einem hochsenkenden Blut das sog. "Fadenphänomen": Drückt man auf das Deckglas des Objektträgers, so weichen zusammenliegende Erythrozyten unter linsenförmiger Deformierung und Bildung eines schleimigen Fadens auseinander, der schliesslich reisst, und die Erythrozyten bekommen wieder ihre runde Form. Das gleiche Bild bietet sich auch, wenn man roten Blutkörperchen statt ihres

Plasmas eine physiologische NaCl-Lösung unter Zusatz von Gummi arabicum, Dextran, Polyvinylalkohol, Pektin, Kollidon oder Gelatine hinzufügt. Ausserdem verursachen diese Lösungen eine hohe Blutsenkung.

Der Autor zieht den Schluss: Da so verschiedene Substanzen, wie die oben- genannten einerseits und besondere Serumproteine andererseits, die sich nicht anders als unter dem Begriff der "Linearkolloide" vereinigen lassen (6), ein so gleichartiges Verhalten in Bezug auf die reversible Ballung der Blutkörperchen zeigen, wie es das "Fadenphänomen" und besonders die Blutsenkung zum Ausdruck bringt, dann muss der Mechanismus der Blutkörperchensenkung ein unspezifischer Vorgang sein.

FRIMBERGER teilt die körpereigenen "Geline" in Fibrinogen und die "Serumgeline" ein, Proteine, die in ihrer Struktur unbekannt sind, die aber den Globulinen, besonders den γ -Globulinen, zuzuordnen seien, was aus statistischen Vergleichen hochsenkender Blute und ihrer Elektropherogramme hervorgehe. Die Betonung ihrer Gemeinsamkeit liegt auf der "gelbildenden Eigenschaft", d. h., sich von ihrer wasserreichen in die wasserarme Form verwandeln zu können und in letzterer einen Schutzmantel um die Erythrozyten zu bilden, der sich mit der Wasseraufnahme reversibel löst. In dieser Schutzhülle wird eine biologische Funktion der BKS gesehen; und aus der Fähigkeit der "Geline" Wasser aufzunehmen und abzugeben, wird auf eine umfangreiche physiologische Bedeutung dieser Stoffe in den verschiedenen Stadien ihrer Hydratation geschlossen.

Den zweiten wesentlichen Faktor für eine Senkungsbereitschaft des Blutes sieht FRIMBERGER in der "Agglomerabilität" der Erythrozyten, (die für Menschen und Tiere spezifische Grössen haben): Nur unter der Wirkung einer oberflächenaktiven Kraft dieser Zellen können sich die "Geline" anlagern.

Die Konzentration der einzelnen "Geline" im Plasma soll nun streng nach dem Massenwirkungsgesetz die Dichte des Gels an den Erythrozyten und damit ihre Klebrigkeit bestimmen, daraus ergibt sich eine bestimmte Grösse der Zellagglomerate und daher eine bestimmte Sinkgeschwindigkeit, so dass man von den Senkungswerten direkt auf die Konzentration der "Geline" im Plasma schliessen könne.

Da den "Gelinen" keine krankheitsspezifische Wirkung zuerkannt wird, sind sie also auch im Serum von Gesunden vorhanden. (Das Verhältnis ihrer Wirksamkeit: Fibrinogen:Serumgeline=2/5:3/5).

Bei Krankheiten nehmen die Konzentrationen der beiden Ballungsfaktoren zu und führen so zu der Senkungsbeschleunigung.

Sie wird in der von FRIMBERGER entwickelten Differential-Blutsenkung (7) für Fibrinogen und die "Serumgeline" getrennt ermittelt, und die beiden

Faktoren werden jeweils in "Ballungseinheiten" angegeben. Diese Werte werden errechnet unter Berücksichtigung der -ziemlich konstanten- Ballungsbereitschaft und dem mit der Differential-Senkungsmethode bestimmbaren Minimal-sediment, das dem Hämatokritwert entspricht. -In zwei verschiedenen Ansätzen, 1. Citratblut und 2. defibriniertem Nativblut mit dem Na-Citrat entsprechenden NaCl-Zusatz, wird die durch das Plasma einerseits und die "Serumge-line" andererseits hervorgerufene BKS bestimmt; aus der Differenz soll sich die Wirkung des Fibrinogens ergeben.

RUHENSTROTH-BAUER (17, 18, 19) vertritt eine grundsätzlich andere Auffassung von den Senkungsfaktoren. FAHRAEUS hatte aus seiner Beobachtung, dass eine BKS-Beschleunigung meist mit einer Fibrinogen- und Globulinerhöhung einherging, gefolgert, dass diese quantitative Veränderung ihre Hauptursache sei. RUHENSTROTH-BAUER fand so viele Ausnahmen von dieser Regel (17), dass er zu der Überlegung kam, es müssten eher qualitative Unterschiede zwischen Plasmen bei normalen und erhöhten BKS-Reaktionen bestehen. Das fand er bestätigt, als er durch fraktioniertes Aussalzen und präparative Papier-Elektrophorese aus hochsenkenden menschlichen Plasmen Fraktionen anreichern konnte, die in 2 %iger Konzentration nur nach Zugabe eines hochmolekularen, unspezifischen "Supplements" (0,6 % Dextran, das allein unwirksam ist,) eine hohe Senkung ergaben. Dieser Vorgang ähnelt dem Prinzip der inkompletten Antikörperreaktion. Erythrozyten- und Plasmaanteil und Temperatur waren dabei genormt. Der gleiche Versuch bei Normalplasma verlief negativ; lediglich die Fibrinogenanteile waren bei Gesunden wie Kranken senkungsaktiv, woraus übereinstimmend mit FRIMBERGER hervorgeht, dass Fibrinogen ein physiologischer Senkungsfaktor ist, der erst bei Krankheiten im Verein mit den anderen Faktoren sichtbar ballungsaktiv werden kann. Ebenso herrscht Einigkeit darüber, dass ein Erythrozytenfaktor angenommen werden muss, der bei individuell geringer Schwankung aber konstant ist.

RUHENSTROTH-BAUER sieht in den durch Fraktionierung gewonnenen Substanzen vielfältige hochmolekulare Proteine, die nur bei Krankheiten auftreten und nennt sie "Agglomerine". Sie zeichnen sich durch Zugehörigkeit zu den α -, β -, und vor allem γ -Globulinfraktionen aus und durch die Eigenschaft, nur mit einem unspezifischen "Supplement" in Aktion treten zu können.

Die Modellvorstellung ihrer Spezifität baut sich folgendermassen auf:

Die Erythrozyten haben spezifische Rezeptoren für die "Agglomerine"; diese scheinen in einem komplementären Verhältnis mit den Erythrozyten zu stehen, indem sie die Rezeptoren imitieren. -Nun gibt es niedermolekulare Stoffe, die eine hohe Senkung blockieren; sie verhindern die Anlagerung von "Agglomerinen" an die Erythrozyten. Nach einem Versuch des Autors (17) blockieren sie die "Agglomerine", nicht die Erythrozyten. Es gibt "Vollblocker"

und "Teilblocker". Die Vollblocker blockieren sämtliche Agglomerine, die Teilblocker nur manche, bis zu einem gewissen Grade. - Aus der ganz unterschiedlichen Wirkung verschiedener "Teilblocker" auf hohe Senkung bei verschiedenen Krankheiten schliesst RUHENSTROTH-BAUER auf die Vielzahl der "Agglomerine" und ihre Spezifität, die sich nach Individuum, Krankheit und Art richten könnte.

Es zeigt sich, dass sehr viele Antiphlogistica "Vollblocker" sind, Stoffe mit chemisch ganz ähnlichen Strukturen jedoch weder BKS-hemmende, noch antiphlogistische Wirkungen entfalten. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass "Agglomerine" eine Entzündung in Gang halten, und dass ihre Eliminierung ein Abklingen der Entzündung begünstigt.

Gewisse Reizstoffe, die am Herd entstehen, könnten auf die noch unbekannten Bildungsstätten der Agglomerine einwirken und deren Produktion stimulieren. Die "Agglomerine" wiederum fänden am Entzündungsort, wie an den Erythrozyten, komplementäre Rezeptoren vor und unterhielten dort den Prozess; die Erythrozyten würden aggregiert, quasi in einem zweitrangigen Akt. -

Die "Agglomerine" übten zunächst also eine nützliche Aufgabe aus: indem sie die Entzündung nährten, schützten sie den Organismus vor grösseren Schaden; erst eine Überproduktion würde eine therapeutische Dämpfung indizieren.

Die Bemühungen RUHENSTROTH-BAUERS gehen dahin, den Rezeptor für die "Agglomerine" an den Erythrozyten genau zu analysieren. (Nach seinen bisherigen Untersuchungen soll er aus Glykolipiden bestehen).

Wenn die "Agglomerine" diese Rezeptoren imitierten, dann müsste ihre Aufklärung die Herstellung eines sehr wirksamen Antiphlogisticums ermöglichen; die BKS-hemmende Wirkung wird ja damit erklärt, dass das Pharmakon durch Strukturähnlichkeit das "Agglomerin" besetzt und inaktiviert, womit auch der Entzündungsprozess gedämpft würde.

Dieser Modellvorstellung wurde durch die Praxis z. T. widersprochen: Die BKS-Erniedrigung setzt bei therapeutischen Dosen in vivo erst nach längerer Zeit ein. Es wird daher angenommen, dass die Antiphlogistica hier am Ort der Agglomerinbildung Einfluss nehmen.

Zum Schluss sei noch die Eigenschaft hochsenkender Blute erwähnt, nach mehrstündigem Stehen bei 37° C eine verzögerte Senkungsreaktion zu zeigen. Schon FAHRAEUS hatte ein Inhibitorsystem vermutet. RUHENSTROTH-BAUER hat einen hochmolekularen Stoff isoliert, offenbar ein Lipoproteid, denn er lässt sich durch eine spezifische Serumlipase in der Wärme in einen Inhibitor

der Blutsenkung umwandeln. Chinin und andere Lipase-Inaktivatoren hemmen, Gallensäure beschleunigt diesen Vorgang.

FRIMBERGER hält diesen Hemmvorgang bei der BKS nach längerem Wärmehaushalt für die Folge einer Eiweissdenaturierung.

Die beiden Theorien zeigen, wie gegensätzlich die Meinungen über die stoffliche Eigenart der Senkungsfaktoren heute noch sind!

Auf der einen Seite wird angenommen, die Erythrozyten-Aggregation erfolge in vivo durch bestimmte Bluteiweisse bei Kranken und Gesunden, nur durch Stürkegrade unterschieden, in einem unspezifischen Vorgang; auf der anderen Seite steht die Meinung, die Senkungsbeschleunigung würde durch eine grosse Menge spezifischer, nur bei Krankheiten erscheinender Substanzen hervorgerufen, die sich auf identische, für diese Stoffgruppe charakteristische Art, den Erythrozyten anlagern; unterstützende unspezifische Faktoren werden auch hier zugegeben.

Es konnte nicht klargestellt werden, ob etwa die Senkungsmechanismen von Gelantine etc. einerseits und den körpereigenen Senkungsfaktoren andererseits wirklich dieselben, oder doch nur ähnliche Vorgänge darstellen; oder ob die Ballungsunzulänglichkeit der "Agglomerine" allein, ohne das "Supplement", nicht auf einer präparativen Schädigung bei der Fraktionierung beruht; denn diese kombinierte Wirkung konnte bisher nur dargestellt werden, nachdem die sogenannten "Agglomerine" entweder durch fraktionierte Aussalzen oder präparative Papierelektrophorese isoliert wurden (17).

Immerhin kann mit einigen Tatsachen gerechnet werden: Fibrinogen und Plasmaproteine aus den α -, β - und γ -Globulinfraktionen des Elektropherogramms bewirken eine umkehrbare Ballung der Erythrozyten, die zu einer erhöhten Senkung führt, wobei diese Wirkung unter den genannten Stoffen durch Art der Krankheit, individuelle und andere Einflüsse eine unterschiedliche Betonung erhalten kann.

ERGÄNZENDE EXPERIMENTE ZU DEN ERÖRTERTEN THEORIEN

Zu einem nicht unwichtigen Streitpunkt beider Theorien soll hier auf der Basis eines Experimentes noch Stellung genommen werden; zu der Frage, ob bei der Defibrinierung eines hochsenkenden Blutes wirklich nur die BKS-fördernde Wirkung des Fibrinogens eliminiert wird, oder ob auch senkungsfördernde Serumbestandteile mitgerissen werden.

Dieses war der Leitgedanke: Wenn man zu einem Citratplasma Thrombin gibt, bildet sich ein Fibrinpfropf; löst man diesen aber mit Streptokinase wie-

der auf, so sind im Serum ausser dem Fibrinabbauprodukt auch die möglicherweise an Fibrin adsorbierten Plasma-Agglomerine wieder frei vorhanden (R. MARX). Geht die BKS in einem solchen Ansatz aber beschleunigter als in einem einfach defibrinierten Plasma bzw. Serum, so muss die Differenz bewirkt sein durch die senkungsaktiven Stoffe des Serums, die das Fibrin adsorbiert hatte, und die bei der Fibrinolyse wieder frei geworden sind; bzw. die Fibrinate.

Wir untersuchten das Blut zweier Patienten:

1. Patient: 62, fortgeschrittene Leberzirrhose.

1. Untersuchung: BKS 89/99 $\curvearrowright$ (22^o C)

Es wurden aus der Cubitalvene 25 ml Citratblut entnommen; dies wurde 5' bei 2000 U/min zentrifugiert; das Plasma wurde abgehoben und die Erythrozyten in physiolog. NaCl-Lösung zweimal gewaschen, indem sie darin aufgeschüttelt und bei 3500 U/min je 5' lang abzentrifugiert wurden. Die überstehende Flüssigkeit wurde erst mit einer Pipette und der Rest mit einem zusammengerollten Filterpapier aus den Zentrifugengläsern vorsichtig abgesaugt.

Sodann stellten wir 4 BKS-Ansätze her, Erythrozyten und Citratplasma im Verhältnis 1 : 2. In jedem Ansatz: 1,6 ml Plasma und 0,8 ml Erythrozyten.

Ansatz I: Ausgangswert ohne Zusätze.

Ansatz II: Plasma + 400 E Streptokinase (Behring-Werke) pro ml. - Dieser Ansatz sollte zeigen, ob die Streptokinase selbst schon einen Einfluss auf die BKS hat.

Ansatz III: Plasma + 60 E Test - Thrombin (Behring-Werke) - . Das Fibrin wurde nach vorsichtigem Ausdrücken des Pfropfens mit einem Holzstab entnommen. Der Serumverlust war also minimal.

Ansatz IV: Plasma + 400 E/ml Streptokinase (SK) + 60 E Test-Thrombin.

Sie SK musste unmittelbar vor dem Thrombin zugegeben werden, damit die Auflösung des Fibrins in kurzer Zeit (5'), auf der Höhe der Aktivität beider Fermente erfolgen kann. Die Lysis erfolgt im Wasserbad bei 37^o C.

Die Erythrozyten wurden den Ansätzen II, III und IV erst ganz zum Schluss beigegeben. Der Inhalt der Reagenzgläser wurde sorgfältig geschüttelt und in die Senkungspipetten aufgezogen.

Die Senkungsergebnisse nach 1, 2, 7 Stunden:

Ansatz I: 95/102/125 (Ausgangswert)

Ansatz II: 75/80/107 (SK 400 E/ml)

Ansatz III: 7/13/ 63 (Serum)

Ansatz IV: 63/65/ 90 (Serum + Fibrinolyse mit SK 400 E/ml)

Das gleiche Experiment wurde nach einigen Tagen bei demselben Patienten wiederholt. Diesmal wandten wir ausser der hohen Dosis 400 E/ml auch 200 E/ml an. Ausserdem mussten wir ein anderes Thrombin verwenden: "Topcstasin" (Roche); wir nahmen davon 75 E. - Es wurde noch ein ergänzender Versuch eingefügt: Statt mit Serum mischten wir die Erythrozyten einmal nur mit physiolog. NaCl-Lösung (Ansatz VII) und einmal mit NaCl-Lösung, in der sich ein mit SK besetzter, weitgehend von Serum befreiter Fibrinpfropf gelöst hatte, in welchem also die adsorbierten Senkungsfaktoren vermutet werden konnten. (Ansatz VIII).

Die Ergebnisse nach 1, 2 und 24 Stunden:

Ansatz I: 120/127/134 (Ausgangswert)

Ansatz II: 113/124/134 (400 E/ml SK)

Ansatz III: 40/ 72/111 (Serum)

Ansatz IV: 93/116/130 (Serum + Fibrinolyse mit SK 400 E/ml)

Ansatz V: 115/125/130 (200 E/ml SK)

Ansatz VI: 82/103/129 (Serum + Fibrinolyse mit SK 200 E/ml)

Ansatz VII: 2/ 4/ 24 (NaCl)

Ansatz VIII: 2/ 3/ 24 (NaCl + Fibrinolyse)

(s. auch Abb. 9)



Abb. 9

2. Patient: 48, Hepatitis mit cholangitischem Schub

BKS: 52/87 (22° C).

Das Experiment wurde hier unter den gleichen Bedingungen reproduziert.

Die Ergebnisse nach 1, 2 und 24 Stunden:

Ansatz I:	58/95/126	(Ausgangswert)
Ansatz II:	47/88/123	(400 E/ml SK)
Ansatz III:	9/22/ 90	(Serum)
Ansatz IV:	23/53/111	(Serum + Fibrinolyse mit 400 E/ml SK)
Ansatz V:	1/ 4/ 31	(NaCl-Lösung)
Ansatz VI:	1/ 3/ 21	(NaCl + Fibrinolyse)
Ansatz VII:	40/85/124	(200 E/ml SK)
Ansatz VIII:	17/45/ 94	(Serum + Fibrinolyse mit 200 E/ml SK)

(s. auch Abb. 10)

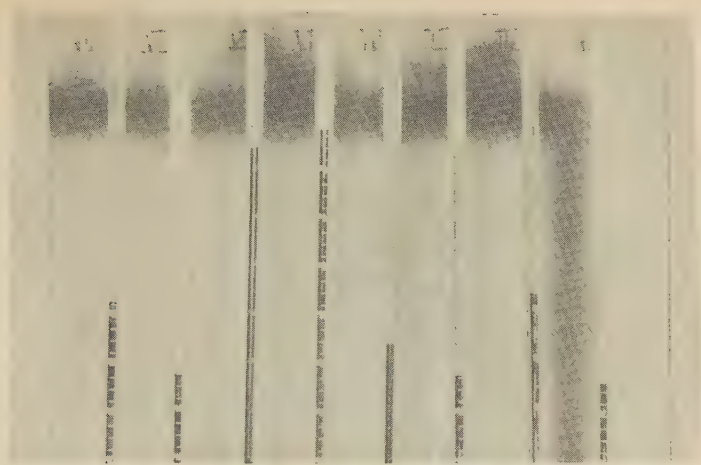


Abb. 10)

(von rechts nach links lesen; Ans. II und III vertauschen.)

Bei beiden Patienten bestätigte sich für die Plasma- und Serumansätze zunächst unsere Arbeitshypothese. Der einfache Streptokinase-Zusatz konnte das Gesamtbild nicht in Verwirrung bringen; er hat sich allgemein als gering hemmend gegenüber dem Normalansatz erwiesen; einmal ergaben sich nach 24 Stunden gleiche Werte. Der Serum- und Fibrinolyse-Werte waren charakteristisch: die letzteren waren gegenüber den ersteren bei allen 3 Prüfungen erhöht. Der Unterschied war bei den niedrigen SK-Werten nicht so gross, aber in allen Fällen noch deutlich. Nur die NaCl-Ansätze waren unerklärlich.

Es scheint sich zunächst damit die Annahme zu bestätigen, dass bei einer getrennten BKS-Bestimmung von Plasma und Serum die Agglomerationswirkung des Fibrinogens nicht rein erscheinen kann, sondern dass in unterschiedlichem Umfang auch Senkungsfaktoren des Serums dargestellt werden.

Allerdings ist es auch möglich, dass die Fibrinbruchstücke nach Einwirkung der Streptokinase selbst einen senkungsaktiven Effekt haben.

Um dieses Problem näher zu beleuchten, machten wir ein Experiment zur Ergänzung. Plasmin ist ein Ferment zur Fibrinogenolyse und Fibrinolyse; es musste also eine hohe Senkung, die durch Austausch des Plasmas gegen eine Konzentrierte Fibrinogen-Lösung erreicht wird, hemmen, indem es das Fibrinogen abbaut. Lässt man das Fibrinogen durch Thrombinzugabe zu Fibrin werden und löst dies ebenfalls durch Plasmin auf, so müsste die Senkung ebenfalls

gering sein, wenn Fibrinbruchstücke keine agglomerationsfördernde Wirkung auf die Erythrozyten haben . -

Wir stellten eine physiolog. NaCl-Lösung mit 1 % Fibrinogen her; (Rinderfibrinogen-Behring-Werke). Das ist die Mindestkonzentration, die nach RUHENSTROTH-BAUER im in vitro-Versuch eine deutlich beschleunigte Blutsenkung bewirkt (17). Es ergab sich keine Isoagglutination der zu dem Versuch verwendeten gewaschenen B-Erythrozyten.

Es wurden 4 Ansätze aus 1 %iger Fibrinogenlösung hergestellt, denen die Erythrozyten erst vor Aufsaugen in die BKS-Pipetten beigegeben wurden.

Ansatz I: Fibrinogenlösung ohne Zusätze.

Ansatz II: Fibrinogenlösung + 0,63 E Plasmin-Novo.

Ansatz III: Wie Ansatz II; die Lösung wurde 1 Stunde im Wasserbad bei 37° C gelassen. Es sollte an der Höhe der BKS festgestellt werden, ob die einstündige Inkubation des Plasmin einen Unterschied in seiner Fermentaktivität gegenüber dem Fibrinogen sichtbar machte.

Ansatz IV: Fibrinogenlösung + 0,63 E Plasmin Novo.
+ 60 E Test-Thrombin (Behring-Werke).
Die beiden Fermente wurden in rascher Folge appliziert. Der Fibrinpfropf löste sich nach 5' im Wasserbad bei 37° C auf.

Die Erythrozyten wurden mit den beschriebenen Lösungen im Verhältnis 1 : 2 gemischt.

Die BKS-Werte nach 1 und 12 Stunden:

Ansatz I: 51/104

Ansatz II: 2/ 17

Ansatz III: 1/ 16

Ansatz IV: 1/ 16

(s. auch Abb. 11)

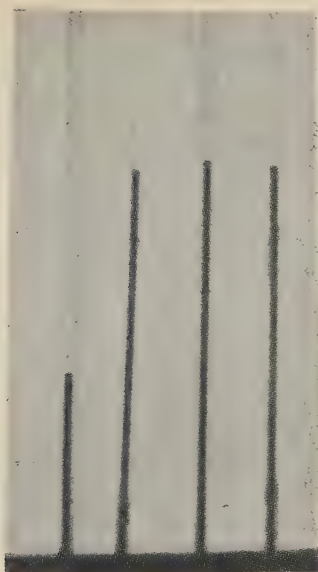


Abb. 11

Die Ergebnisse zeigen, dass die Fibrinogen- und Fibrin-Abbauprodukte im gereinigten System offenbar keine senkungsaktive Wirkung haben. Die verwendete Plasminkonzentration hat anscheinend das Fibrinogen spontan abgebaut; die Werte der Ansätze II und III sprechen dafür. Auch von BKS-wirksamen Fibrinbruchstücken ist keine Spur.

Man könnte darin eine Bestätigung der These von RUHENSTROTH-BAUER sehen, dass beim Ausfällen von Fibrin aus dem Plasma senkungswirksame Serumproteine mitgerissen werden.

Die Annahme, dass bei der Blutsenkung mit Plasma doch Fibrinpeptide eine fördernde Rolle spielen, ist jedoch noch nicht widerlegt. Es ist möglich, dass Antifibrinolysine, die in einer Fibrinogen-Kochsalz-Lösung nicht enthalten sind, einen so weitgehenden Abbau im Serum wie in unserem Experiment verhindern, so dass grossmolekulare Trümmer des Fibrins noch wirksam werden können. Unter pathologischen Verhältnissen treten tatsächlich Fibrinbruchstücke in den Gefässen auf (R. MARX).

Es wäre danach nicht ausgeschlossen, dass Fibrinabbauprodukte im Serum-Plasmamilieu zu den "Agglomerinen" oder "Gelinen" gehören; ja, es wären sogar die ersten genauer charakterisierten Substanzen dieser Stoffgruppe. Wollte

man RUHENSTROTH-BAUER noch weiter folgen, so könnte man sogar vermuten, dass Fibrinpeptide zu den entzündungsaktiven Substanzen gehören.

THERAPIE-IDEE UND DIE BKS BEI DEN BESPROCHENEN 3 FÄLLEN VON KÄLTEAGGLUTINÄMIE

Der Gedanke RUHENSTROTH-BAUERS, dass Blutsenkungsaktivatoren in erster Linie Entzündungsschrittmacher seien, und dass die erhöhte BKS gewissermaßen ein Abglanz dieser Funktion sei, hat den Autor auf die Idee gebracht, im Blockungstest der BKS mit verschiedenen Pharmaka einen gewissen Hinweis auf deren antiphlogistische Wirkung zu erhalten.

"Logantan" wurde in vitro als hochgradig senkungshemmend erkannt und wegen seiner geringen Toxizität klinisch erprobt. Es hatte bei kindlichen Rheumatikern ermutigende Erfolge; neben der antiphlogistischen Wirkung gab es keine unerwünschte Begleiterscheinungen.

Wenn man annimmt, dass dieser Senkungsblocker auf hyperergische Vorgänge, die ja als Ursache der rheumatischen Entzündungen eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, Einfluss hat, so ist es folgerichtig, dieses Mittel auch bei anderen Krankheiten zu erproben, die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen ausgelöst werden, und eine hohe BKS haben. Wir haben "Logantan" daher unseren beiden Patientinnen gegeben.

Zuvor bestätigte sich in vitro die BKS-hemmende Wirkung.

RITZMANN und LEVIN (15) berichten von 2 Patienten mit hohen Kälteagglutinititern, die nach Gaben von Pyridoxin-SH von 1 : 32000 auf 1 : 256⁵¹ bzw. 1 : 1024 auf 1 : 4 zurückgingen. Ausserdem war die Überlebensrate Cr⁵¹-markierter Erythrozyten deutlich verlängert. Der bisher bekannte Wirkungsmechanismus beruht auf der Depolymerisation der Kälteagglutinine, die sich oft als Makroglobuline erweisen, wie wir schon anfangs in anderem Zusammenhang sahen. Sie sind durch Disulfidbrücken verbunden; die Polymere werden durch Mercaptane und Sulfhydrylverbindungen auseinandergebrochen und verlieren, selbst nach Reaggregation, ihre immunbiologische Aktivität.

Das von uns verwendete Mittel ist Mercaptopyridoxin-SH ("B6 I", Versuchspräparat der Firma E. Merck, Darmstadt). Es soll auch eine Antikörper annullierende Wirkung haben.

In der Freiburger Universitäts-Klinik konnten die angegebenen Wirkungen nach eigenen Beobachtungen nicht bestätigt werden (SCHUBOTHE).

Wir nahmen das Präparat nicht in unsere Therapie auf, konnten in vitro allerdings eine BKS-hemmende Wirkung bestätigen:

"Loganthan" und "B6 I" wurden in jeweils 3 Konzentrationen mit physiolog. NaCl-Lösung verdünnt und davon wurden je 0,05 ml 2 ml Citratblut beigegeben (0,4 ml Na-Citrat 3,8 % ad 2 ml).

Patientin St. Brigitte (Fall 2):

Ausgangswert: Citratblut + 0,05 ml physiolog. NaCl:

BKS (1 und 2 Std., -Werte, 22°C): 97/112

"Logantan" (0,05 ml):

20 mg/ccm	1/ 4
10 mg/ccm	2/ 5
5 mg/ccm	2/ 6

"B6 I" (0,05 ml):

20 mg/ccm	2/ 7
10 mg/ccm	3/ 6
5 mg/ccm	3/ 6

Patientin B. Anna, (Fall 3):

Ausgangswert: Citratblut + 0,05 ml NaCl 0,09 %:

BKS (1 und 2 Std., 22°C): 78/98

"Logantan" (0,05 ml):

20 mg/ccm	1/ 3
10 mg/ccm	10/19
5 mg/ccm	41/60

"B6 I" (0,05 ml):

20 mg/ccm	2/ 4
5 mg/ccm	2/ 3

Das Präparat "B6 I" hatte bei beiden Patientinnen einen starken Hemmeffekt, unabhängig von der Dosis. "Logantan" wirkte bei der Patientin St. (Fall 2) in gleicher Weise, während es sich bei der Patientin B. (Fall 3) konzentrationsabhängig zeigte: Mit zunehmender Konzentration war die Senkung geringer.

"Logantan" wurde beiden Patientinnen regelmässig in Tabletten gegeben. - Abbildung 12 zeigt die BKS-Werte im Laufe der "Logantan"-Behandlung.

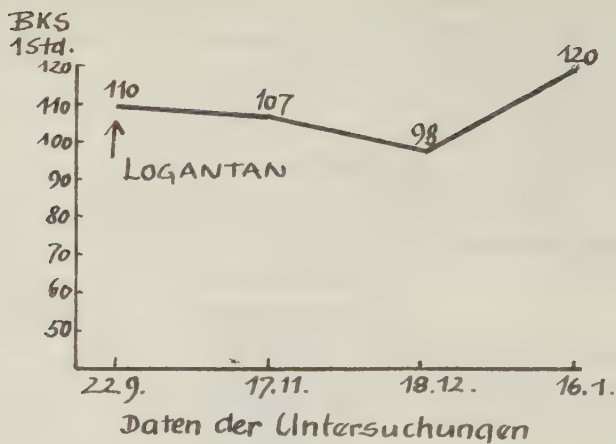


Abb. 12a
(Fall 2)

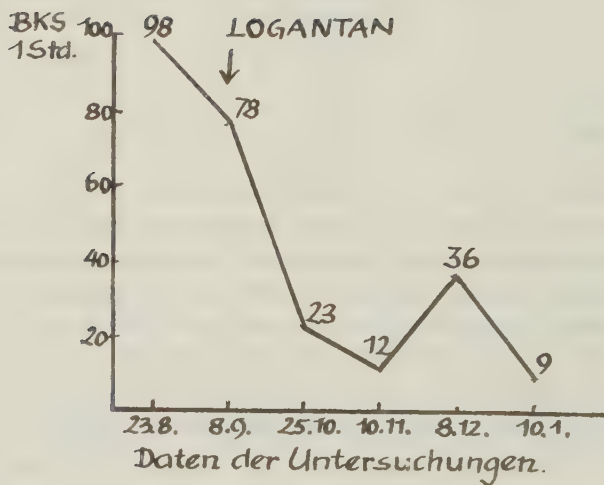


Abb. 12b
(Fall 3)

Im Fall 2 erwies sich "Logantan" als völlig unwirksam; ausser einer symptomatischen Reaktion auf Corticosteroide ist diese Patientin vollkommen therapieresistent.

Die Patientin B. reagierte, nach einer anfänglichen Unverträglichkeit, im Hinblick auf die Blutsenkung gut auf das Präparat. Ein allgemeiner Einfluss ist zur Zeit noch nicht deutlich.

Nicht einheitlich ausdeutbar sind die BKS-Ergebnisse bei verschiedenen Temperaturen.

Im allgemeinen soll die Senkungsintensität eines Blutes mit steigender Temperatur zunehmen. SATO und OZUKA (4) fanden in 78,25 % ihrer Fälle diese Regel bestätigt, in 10,25 % war sie zum Teil in 11,5 % total umgekehrt. (Die Untersuchungen fanden bei 37° C, 15° C, 5° C statt). Die Ausnahmen fanden sie stets bei Anämien, was auch CARLINFANTI und BALESTRIERI (4) bestätigen, die bei 4° C, 22° C und 37° C untersuchten und die niedrigsten Werte bei Zimmertemperatur fanden. Die erstgenannten Autoren erwähnen bei Nachweis von Kälteagglutininen höchste Senkungswerte im Eisschrank und niedrigste bei 37° C. Das bestätigt auch SCHUBOTHE (zitiert bei FRIMBERGER (4)). Er fand bei einem Kranken mit einem Titer von 1 : 64000 die gleichen Blutverklumpungen wie wir im Fall 1 und, schwächer, im Fall 3.

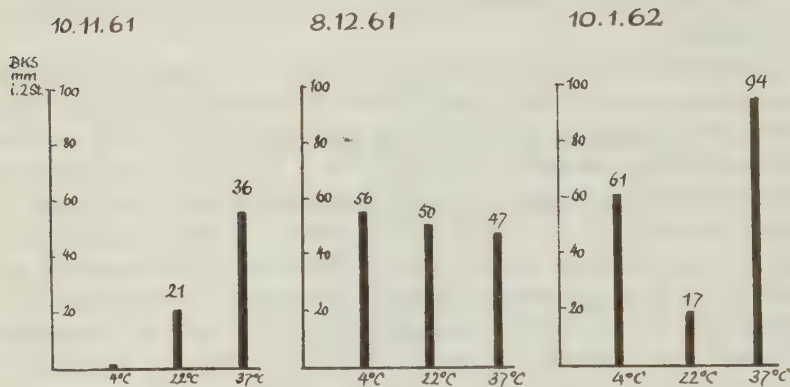
Die eben erwähnte Temperaturabhängigkeit der BKS trifft bei unseren Fällen nicht zu. (s. Abb. 13, Seite 40).

Das beweist wiederum, (wie auch die Senkungsaktivität bei 37° C), dass ausser den Kälteagglutininen noch andere Substanzen im Spiele sind, die bei verschiedenen Temperaturen in einer noch ungeklärten Weise ihr Verhalten ändern.

Dazu sei erwähnt, dass ANDRÉS CARCIA-CUENCA und BARTOLOME-FERNANDEZ (zitiert bei FRIMBERGER) bei 0° C teils hohe, teils geringe Senkungsbeschleunigung fanden. FRIMBERGER (4) beobachtete bei einem Rheumatiker mit Hilfe der Differential-Blutsenkung inmitten einer Reihe niedriger "Fibrinogenwerte" einen normalen. Bei genaueren Untersuchungen mit der Differential-Blutsenkung in der Kälte fand er, dass sich, individual-spezifisch, die Ballungswirkungen des "Fibrinogens" und der "Serumgelatine" bei Brutschrank- und Eisschranktemperaturen, abhängig vom Hämatokritwert, in einem Fall erhöhen, im anderen erniedrigen können. (Nach unseren Experimenten wäre allerdings die Unterscheidung von "Serumgelinen" und Fibrinogen hier mit Vorsicht anzunehmen).

Die Blutsenkung bei verschiedenen Temperaturen

Pat. B.; Fall III



Pat. St.; Fall II

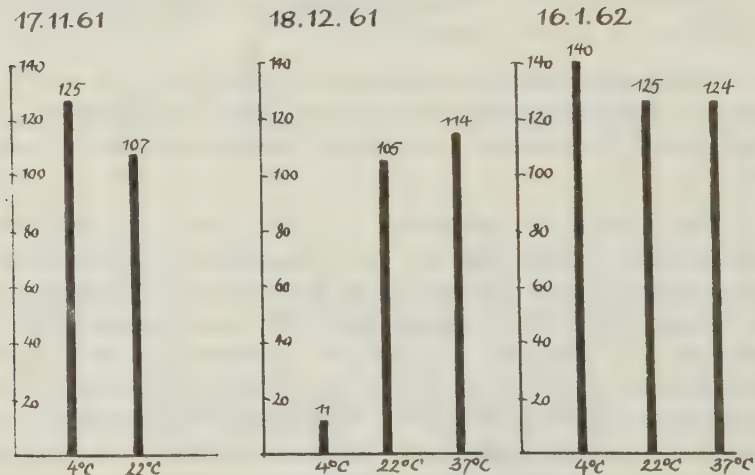


Abb. 13

In einem Fall war die Ballungsfähigkeit des Plasmas so gering, dass der Senkungsansatz in der Kälte wie bei einer Teilgerinnung, total gehemmt war, offenbar wie bei einem KälteWert bei unserem Fall 2 (18.12.61), wo die Blut-säule eigenartig geflockt und an einigen Stellen gerissen war. (s. auch Abb. 13). Hier wäre auch eine abnorme, vorübergehende Viskositätszunahme zu diskutieren.

FRIMBERGER stützt seine Ergebnisse auf vergleichende Einzelbeobachtungen oder auf wiederholte Untersuchungen derselben Patienten, die aber dicht aufeinander folgten. - Unter Berücksichtigung seines erwähnten Falles, bei dem sich die Ballungsaktivität des Fibrinogens plötzlich sprunghaft änderte, könnte man erwägen, ob nicht bei ein und demselben Individuum Wandlungen in der Agglomerationsfähigkeit des Plasmas auftreten können, besonders wenn, wie in unseren Fällen, die Untersuchungen in längeren Intervallen vorgenommen werden.

Es ist festzuhalten, dass die Unregelmässigkeiten der BKS bei verschiedenen Temperaturen von plasmatischen Einflüssen und unbekannten Einwirkungen der Erythrozyten, wie der Einfluss des Hämatokritwertes andeutet, abzuhängen scheinen. Eine Spezifität in Bezug auf die erworbenen hämolytischen Anämien scheint hier nicht zu bestehen.

IV. DAS THROMBOZYTEN-METAMORPHOGRAMM BEI EINWIRKUNG VON "LOGANTAN" UND "B6 I"

Das Auftreten von Thrombozyten-Agglutinaten in der Neubauer-Zählkammer im Fall 3 unserer Untersuchungen deutet auf eine antikörperbedingte Affektion der Plättchen. Im Rahmen der "Logantan"-Therapie untersuchten wir die Tz-Funktion dieser Kranken im Thrombozyten-Metamorphogramm (TMG) nach R. MARX, bei Zusatz von "Logantan" und "B6 I" zum Citratblut. Zum Vergleich wurden auch die Tz der anderen Patientin und gesunder Personen unter "Logantan" und "B6 I" geprüft.

Das TMG bietet die Möglichkeit, an Hand des morphologischen Verhaltens gewisse Rückschlüsse auf die Vitalität und Funktionstüchtigkeit der Tz zu ziehen.

METHODIK:

Der im Folgenden beschriebene Versuchsgang wurde in seinen Grundlagen von K. KÖHL ausgearbeitet und von H. KREITER und H.J. IBROM weiterentwickelt.

Das Verfahren ist gut reproduzierbar und bietet zuverlässige Ergebnisse.

Auf die sorgfältig mit Äther gereinigte und einem Perlonlappen nachpolierte Mittelfläche einer Neubauer-Zählkammer wird mit einem Glasstab ein Tropfen einer 4 %igen Lösung von Zaponlack in reinem Amylacetat gegeben. Die Lösung muss sich auf die ganze Fläche gleichmässig verteilen.

Damit die Lackschicht möglichst dünn wird, lässt man die überschüssige Flüssigkeit auf ein Filterpapier ablaufen. Die Zählkammer wird 12 bis 18 Stunden staubfrei unter einer Petrischale aufbewahrt, damit die Lackfolie trocknen kann und haltbar genug für die folgenden Beanspruchungen ist, etwas Luftzutritt soll ermöglicht werden. - Die Zaponlackfolie hat sich als besonders geeignete Haftfläche für Thrombozyten erwiesen.

Das zu prüfende Blut wird in einer Rekord-Spritze mit einer Kanüle aus V2a-Stahl, Kaliber 2 aus der Armvene entnommen. Dabei wird ein Teil Na-Citrat 3,8 % vorgelegt und der Spritzenstempel ad 5 Teile mit Blut angezogen; anschliessend wird der Kolben bis zum Anschlag gezogen und durch Hin- und Herkippen der Spritze das Blut gut mit dem Na-Citrat vermischt. Um bei jeder Prüfung ein gleiches Blutvolumen zu haben, wird die Zählkammer mit einem Deckglas versehen und nach Verwerfung der ersten beiden Tropfen aus der Spritze mit dem Blut beschickt. -

Die Sedimentierung und Ausbreitung der Plättchen auf der Zaponlackfolie erfolgt bei Zimmertemperatur 1 Std. lang in einer feuchten Kammer; (gedeckte Petrischale mit 2 angefeuchteten Filterpapierblättern). Das Präparat wird so vor Austrocknung geschützt.

Nach 1 Stunde ist die Adhäsion und Evolution der Plättchen auf der Folie im wesentlichen beendet. - Das Deckglas wird vorsichtig abgeschoben, die Zählkammer mit der Zaponlackfläche nach unten, in ein selbstgefertigtes Drahtgestell gesetzt und in eine Spülflüssigkeit getaucht, damit Erythrozyten und Leukozyten sich absetzen können und nur die Thrombozyten haften bleiben. Es muss äusserst behutsam vorgegangen werden, da die Zaponlackfolie leicht reisst und sich dann teilweise abheben kann. - Der Reiz der Spülflüssigkeit auf die noch nicht fixierten Plättchen muss möglichst gering sein; daher werden im selben Verhältnis wie beim entnommenen Citratblut, Na-Citrat und physiolog. NaCl-Lösung 1 ad 5 Teile in einer Petrischale bereitet.

In dieser Lösung bleiben die umgekehrten Zählkammern 5', werden aber nach 3' vorsichtig an eine andere Stelle gesetzt, damit der Spüleffekt möglichst vollständig ist. - 100 ml Spülflüssigkeit reichen aus für 3 Präparate.

Fixierung: In eine kleine Petrischale, die in eine gedeckte grössere gestellt wird, werden 2 bis 3 Tropfen einer 20 %igen Osmiumsäure gegeben, die noch feuchte Zählkammer mit der Schichtseite nach aussen hineingesetzt und die Schale mit dem Deckel verschlossen. Nach etwa 4^h sind die Tz von dem Säuredampf in ihrem jeweiligen Evolutionsstadium fixiert.

Sie werden in einer Petrischale mit aqua dest. durch zwei- bis dreimaliges Hin- und Hersetzen der Zählkammer während 5^{min} von den Kristallen befreit, die sich von dem Säuredampf auf der Folie niedergelassen haben.

Das Präparat wird luftgetrocknet und unter dem Mikroskop differenziert.
- Die mikroskopische Untersuchung erfolgt im Lichtmikroskop bei Phasenkontrasteinstellung mit dem Objektiv Pv 40 und dem Okular 12,5.

Die Folien sind in verschiedener Dichte mit Tz besiedelt. Manchmal haften vereinzelt auch Erythrozyten, Erythrozytenhäute, Leukozyten und Zelltrümmer.

Es werden 4 Stadien der Tz-Evolution unterschieden:

Stadium I (Zirkulationsstad.):

Ovale bis runde, glattrandige, undurchstrahlbare Plättchen, die in der Phasenkontrasteinstellung hell aufleuchten.

Stadium II (beginnende Ausbreitung):

Noch vollkommen undurchstrahlte Tz; aber Einbuchtungen der Ränder und Ausbildung mehr oder weniger langer Pseudopodien.

Stadium III (fortgeschrittene Ausbreitung):

Der Tz ist etwas grösser und flacher ausgebreitet; so ist die Mitte noch nicht durchstrahlt, die Ränder werden verwaschen und etwas breiter, schieben sich z. T. schwimnhautartig zwischen den Pseudopodien vor.

Stadium IV (vollständige Ausbreitung):

Tz an allen Stellen durchstrahlbar, (im Phasenkontrast-Mikroskop: grau). Die Plättchen sind um ein Mehrfaches grösser geworden. Sie haben die Form z. T. abgerundeter Vielecke. Die Enden der Pseudopodien ragen manchmal noch etwas über die ausgebreitete Fläche hinaus. Der dunkelgraue Bezirk in der Mitte ist das Granulomer, die hellere Umgebung das Hyalomer.

Zur Ausdifferenzierung kommen jeweils 5 der mittleren kleinen Quadrate der Neubauer-Zählkammer.

Da das Stadium IV die vollentwickelte Funktionsform der Tz darstellt, wurde das TMG nur nach seinem prozentualen Anteil beurteilt.

THROMBOZYTEN-AUSBREITUNG UND IHRE FÄRBUNG AUF SILIKONISIERTEN OBJEKTTRÄGERN

MARX, IBROM und STANISLAWSKI (12) haben ein Verfahren beschrieben, auf Zaponlackfolie ausgebreitete, in der beschriebenen Art präparierte Tz zu färben. Auf diese Weise sind Struktur und Verhalten der Plättchen unter verschiedenen experimentellen und klinischen Bedingungen noch besser sichtbar zu machen.

In Ergänzung dazu soll noch eine Methode genannt werden, auf silikonisierten Objektträgern ausgebreitete Tz zu färben. Es hat sich gezeigt, dass Tz sich auf Objektträgern, die in Silikon getaucht und bei 300° C eingebrannt werden, der Evolution auf Zaponlackfolie vergleichbar, ausbreiten (BREDDIN).

Eine genauer vergleichende Untersuchung war deswegen schwierig, weil die Blutmenge auf einem einfachen Objektträger nicht so zu normen ist, wie in einer Zählkammer mit Deckglas.

Adhäsion und Ausbreitung geschahen unter den schon beschriebenen Bedingungen.

Zum Vergleich der Evolutionstendenz auf beiden Oberflächen untersuchten wir gesundes Citratblut nach jeweils ein-, zwei- und dreistündigem Verbleiben des Präparates in der feuchten Kammer:

Zaponlack:		Silikon:	
1 Std.	53 % (Stad. IV)	1 Std.	56 % (Stad. IV)
2 Std.	56 % (")	2 Std.	52 % (")
3 Std.	48 % (")	3 Std.	62 % (")

Die Dichte der adhärenenten Tz war unterschiedlich von einem zum andern Präparat. Von 100 ausgezählten Tz wurde der Anteil am Stadium IV registriert.

Es zeigt sich, dass die Evolutionstendenz nach einer Stunde nicht grösser wird. Der Grad der Ausbreitung auf beiden Folien ist nach dieser Untersuchung auch nicht auffällig verschieden; zu einer zuverlässigen Aussage hierüber müssten noch umfangreichere Versuche gemacht werden. Hier soll zunächst nur festgehalten werden, dass eine Evolution und Färbung von Tz auf eingebranntem Silikon möglich ist:

Die Tz sind nur anfärbbar, wenn sie 10' lang mit 0,25 %iger KMnO_4 -Lösung oxydiert werden (12). Das Oxydationsmittel wird mit aqua dest. abgespült und der Objektträger auf sauberem Löschpapier gekantet. Dann werden die Tz 2 Stunden lang mit Giemsa-Lösung gefärbt; (10 Tropfen auf 10 ml Farbstoffpuffer). Es hat sich nicht bewährt, die Farbstofflösung zum Säubern zu filtrieren und zentrifugieren und dann mit destilliertem Wasser zu verdünnen, da so

Unsauberkeiten auf der Folie doch nicht ganz zu vermeiden waren und die Färbekraft erheblich verringert wurde. Der Farbstoffpuffer kam unseren Anforderungen eher entgegen. - Die Präparate wurden anschliessend noch einmal vorsichtig mit destilliertem Wasser gespült, getrocknet und dann mikroskopisch geprüft. (s. Abb. 14)

TMG-ERGEBNISSE BEI NORMALBLUT

Nach Einarbeiten in die Methode wurden 18 Bestimmungen mit Normalblut gemacht. Das Stadium IV war jeweils (in %):

61-60-67-64-60-63-68-51-67-79-75-51-59-61-50-75-59.

Bei ein und derselben Person fanden wir an einem Tage 51 %, am nächsten 75 % im Stadium IV.

V. Lengerke (10) gibt noch eine grössere Streubreite an: 43 % bis 70 %. Nach anderen Untersuchungen (ZACH und APPEL, Dissertation) liegt die Normbreite zwischen 55 % und 75 %. Da das im ganzen unseren Ergebnissen entspricht, sollen diese Normalwerte als Faustregel aufrecht erhalten werden, mit der Einschränkung, dass auch bei Gesunden in Einzelfällen eine grössere Streubreite vorkommen kann (40 % bis 80 %), vielleicht durch flüchtige Reiz- oder Hemmwirkungen. In diesem Sinn soll auch der Wert von 79 % bei unseren Prüfungen gedeutet werden.

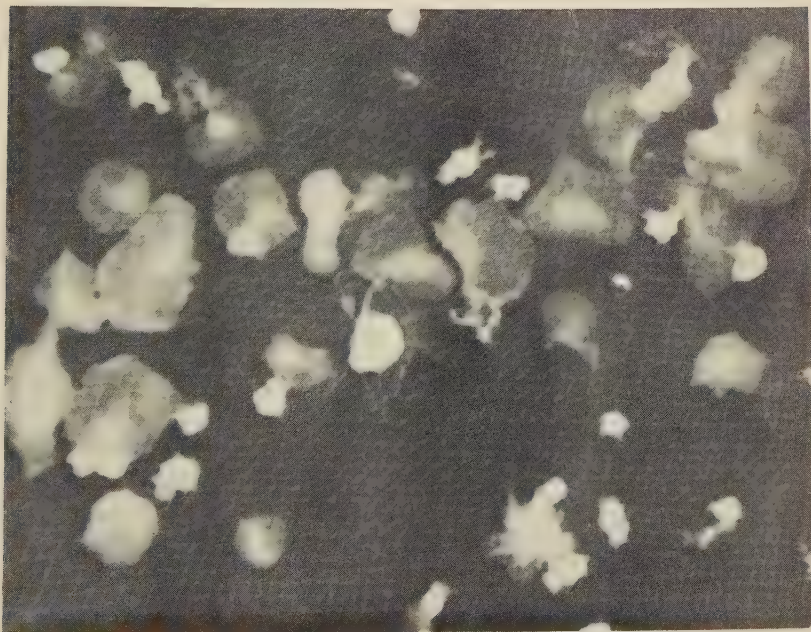


Abb. 14

DAS TMG BEI NORMALBLUT UND KÄLTEAGGLUTININÄMIEN UNTER EINFLUSS VON "LOGANTAN" UND "B6 I"

Um den Einfluss dieser beiden Substanzen auf die Tz-Evolution unserer Patientinnen besser charakterisieren zu können, untersuchten wir auch bei 5 gesunden Personen das mit verschiedenen Konzentrationen von "Logantan" und "B6 I" versetzte Citratblut im TMG. -

0,4 ml einer 50 mg%igen "Logantan"-Lösung wurden in einer Rekordspritze aufgezogen und ad 2 ml mit dem zu untersuchenden Venenblut aufgefüllt, so dass wir eine 10 mg%ige "Logantan"-Lösung in Citratblut erhielten. Entsprechend wurden Lösungen von 5 mg%, 1 mg% und 0,5 mg% hergestellt.

Mit "B6 I" wurde ebenso verfahren.

Ergebnisse: (4 nebeneinander stehende Zahlen: Stadien I - IV; Zahl hinter dem Strich "/": Anzahl der haftenden Tz in 4 kleinen Quadraten)

Normalblut I:

Zusatzloses Citratblut: 2 % 10 % 20 % 68 % /277

"Logantan"

0,5 mg% 1 % 11 % 31 % 57 % /343

1 mg% 5 % 10 % 27 % 58 % /214

5 mg% 1 % 7 % 26 % 62 % /271

10 mg% 2 % 14 % 41 % 43 % /276

"B6 I"

0,5 mg% 3 % 3 % 16 % 78 % /337

1 mg% 4 % 8 % 18 % 70 % /223

5 mg% 3 % 13 % 37 % 37 % /224

10 mg% 3 % 15 % 31 % 51 % /227

Normalblut II:

Zusatzloses Citratblut: 4 % 28 % 23 % 45 % /524

"Logantan"

0,5 mg% 2 % 12 % 41 % 45 % /403

1 mg% 6 % 15 % 36 % 43 % /260

5 mg% 4 % 31 % 27 % 38 % /245

10 mg% 4 % 35 % 37 % 24 % /524

"B6 I"

0,5 mg%	1 %	15 %	44 %	<u>40 %</u>	/216
1 mg%	0 %	11 %	51 %	<u>38 %</u>	/452
10 mg%	2 %	16 %	51 %	<u>31 %</u>	/436

Normalblut III:

Zusatzloses Citratblut:	2 %	17 %	22 %	<u>59 %</u>	/174
-------------------------	-----	------	------	-------------	------

"Logantan"

0,5 mg%	2 %	10 %	22 %	<u>60 %</u>	/217
1 mg%	2 %	7 %	20 %	<u>71 %</u>	/316
5 mg%	1 %	6 %	16 %	<u>77 %</u>	/314
10 mg%	0 %	6 %	10 %	<u>75 %</u>	/346

"B6 I"

0,5 mg%	1 %	11 %	24 %	<u>64 %</u>	/240
1 mg%	0 %	26 %	18 %	<u>62 %</u>	/215
5 mg%	1 %	18 %	13 %	<u>68 %</u>	/244
10 mg%	0 %	15 %	17 %	<u>68 %</u>	/204

Normalblut IV:

Zusatzloses Citratblut:	0 %	14 %	17 %	<u>69 %</u>	/351
-------------------------	-----	------	------	-------------	------

"Logantan"

0,5 mg%	2 %	38 %	34 %	<u>45 %</u>	/182
1 mg %	1 %	41 %	16 %	<u>42 %</u>	/172
5 mg%	4 %	46 %	15 %	<u>35 %</u>	/143
10 mg%	1 %	44 %	18 %	<u>37 %</u>	/202

"B6 I"

0,5 mg%	1 %	29 %	11 %	<u>59 %</u>	/234
1 mg%	6 %	28 %	14 %	<u>52 %</u>	/184
5 mg%	0 %	28 %	22 %	<u>50 %</u>	/138
10 mg%	3 %	30 %	25 %	<u>42 %</u>	/152

Normalblut V:

Zusatzloses Citratblut:	1 %	21 %	18 %	<u>60 %</u>	/129
-------------------------	-----	------	------	-------------	------

"Logantan"

0,5 mg%	5 %	15 %	15 %	<u>65 %</u>	/124
1 mg%	4 %	24 %	12 %	<u>60 %</u>	/232
5 mg%	4 %	24 %	21 %	<u>50 %</u>	/202
10 mg%	3 %	27 %	14 %	<u>56 %</u>	/160

"B6 I"					
0,5 mg%	3 %	17 %	11 %	<u>69 %</u>	/176
1 mg%	1 %	11 %	9 %	<u>79 %</u>	/211
5 mg%	2 %	9 %	9 %	<u>80 %</u>	/139
10 mg%	2 %	9 %	7 %	<u>82 %</u>	/151

Patientin St., Brigitte (Fall 2)

17. 11. 1961

Zusatzloses Citratblut: 5 % 34 % 22 % 52 % /184

"Logantan"

0,5 mg%	4 %	14 %	22 %	<u>50 %</u>	/244
1 mg%	2 %	28 %	17 %	<u>53 %</u>	/431
5 mg%	2 %	13 %	21 %	<u>64 %</u>	/309
10 mg%	2 %	17 %	19 %	<u>62 %</u>	/324

"B6 I"

0,5 mg%	1 %	10 %	17 %	<u>55 %</u>	/355
1 mg%	2 %	27 %	18 %	<u>53 %</u>	/265
5 mg%	1 %	20 %	33 %	<u>46 %</u>	/433
10 mg%	1 %	25 %	32 %	<u>42 %</u>	/452

18. 12. 1961

Zusatzloses Citratblut: 2 % 13 % 23 % 62 % /521

"Logantan"

0,5 mg%	3 %	17 %	28 %	<u>58 %</u>	/480
1 mg%	1 %	14 %	24 %	<u>61 %</u>	/501
5 mg%	2 %	15 %	22 %	<u>61 %</u>	/366
10 mg%	0 %	3 %	11 %	<u>86 %</u>	/530

"B6 I"

0,5 mg%	0 %	21 %	22 %	<u>63 %</u>	/537
1 mg%	1 %	12 %	21 %	<u>66 %</u>	/395
5 mg%	0 %	9 %	26 %	<u>65 %</u>	/404
10 mg%	1 %	30 %	32 %	<u>37 %</u>	/331

16. 1. 1962

Zusatzloses Citratblut: 1 % 22 % 27 % 50 % /192

"Logantan"

0,5 mg%	1 %	22 %	25 %	<u>52 %</u>	/182
1 mg%	1 %	31 %	20 %	<u>43 %</u>	/422
5 mg%	0 %	9 %	26 %	<u>65 %</u>	/339
10 mg%	1 %	14 %	25 %	<u>60 %</u>	/410

"B6 I"

0,5 mg%	2 %	26 %	29 %	<u>43 %</u>	/318
1 mg%	1 %	27 %	26 %	<u>46 %</u>	/331
5 mg%	3 %	12 %	22 %	<u>63 %</u>	/222
10 mg%	4 %	12 %	20 %	<u>64 %</u>	/289

Patientin B., Anna (Fall 3)

25. 10. 1961

Zusatzloses Citratblut:	10 %	35 %	39 %	<u>16 %</u>	/122
-------------------------	------	------	------	-------------	------

"Logantan"

0,5 mg%	27 %	22 %	31 %	<u>20 %</u>	/ 25
1 mg%	32 %	12 %	32 %	<u>24 %</u>	/ 23
5 mg%	30 %	24 %	21 %	<u>25 %</u>	/101
10 mg%	22 %	13 %	26 %	<u>39 %</u>	/ 43

"B6 I"

0,5 mg%	29 %	24 %	24 %	<u>23 %</u>	/ 30
1 mg%	33 %	16 %	19 %	<u>32 %</u>	/ 52
5 mg%	15 %	27 %	24 %	<u>34 %</u>	/ 50
10 mg%	14 %	24 %	28 %	<u>34 %</u>	/ 38

8. 12. 1961

Zusatzloses Citratblut:	7 %	13 %	14 %	<u>66 %</u>	/ 76
-------------------------	-----	------	------	-------------	------

"Logantan"

0,5 mg%	5 %	18 %	21 %	<u>61 %</u>	/ 95
1 mg%	7 %	18 %	8 %	<u>65 %</u>	/ 55
5 mg%	2 %	23 %	17 %	<u>58 %</u>	/ 84
10 mg%	9 %	19 %	7 %	<u>65 %</u>	/ 43

"B6 I"

0,5 mg%	9 %	30 %	0 %	<u>61 %</u>	/ 33
1 mg%	2 %	25 %	9 %	<u>64 %</u>	/ 55
5 mg%	4 %	20 %	6 %	<u>70 %</u>	/ 77
10 mg%	3 %	32 %	13 %	<u>61 %</u>	/ 69

10. 1. 1962

Zusatzloses Citratblut: 1 % 17 % 23 % 59 % /112

"Logantan"

0,5 mg% 4 % 22 % 17 % 57 % / 90

1 mg% 0 % 14 % 26 % 60 % /123

5 mg% 2 % 14 % 18 % 67 % /111

10 mg% 1 % 25 % 12 % 62 % / 74

"B6 I"

0,5 mg% 5 % 21 % 19 % 55 % / 73

1 mg% 1 % ~~24~~ 23 % 52 % / 84

5 mg% 3 % 22 % 25 % 50 % /104

10 mg% 2 % 30 % 11 % 57 % /124

Das Gesamtbild der Befunde ist uncharakteristisch. Bei den Normalbluten zeigt sich unter "Logantan" viermal eine fallende Tendenz in der Evolution bei steigenden Konzentrationen, wobei einmal der Ausgangswert sich dem Wert bei 10 mg% wieder auf normale Fehlerbreite nähert. In einem Fall steigt die Ausbreitungsquote im Stadium IV an. - Unter dem Einfluss von "B6 I" nimmt die Ausbreitung in drei Fällen ab, in zwei Fällen zu.

Die Befunde bei den beiden Patientinnen weichen von den Gesunden nicht sehr auffällig ab.

Bei der Patientin St. (Fall 2) hatte sich schon bei der Allgemeintherapie mit "Logantan" klinisch kein Effekt gezeigt. Auch im TMG sind, wie bei Normalblut, nach Zusatz von steigenden "Logantan"- bzw. "B6 I"-Konzentrationen teils zunehmende, teils abnehmende Endausbreitungen festgestellt worden; dabei waren die Vergleichswerte, wie bei den Gesunden, im Rahmen der Norm. Auch die TEG-Befunde waren bei den klinischen Untersuchungen normal gewesen, so dass die Thrombozytenvitalität bei dieser Patientin als normal angesehen werden kann. - Die uneinheitlichen Bilder im TMG müssen wohl auf unspezifische Reizvorgänge zurückgeführt werden, die sich einmal in einer stimulierten, ein anderes Mal in einer gehemmten Evolution zeigen. Im Sinne einer Stimulation sprechen auch die in den betreffenden Fällen auftretenden Reizformen der Tz, die sich durch überlange, oft vielgeschlängelte Pseudopodien in den Stadien II, III und IV ausdrückten.

Bei der Patientin B. (Fall 3) war in der ersten Untersuchung die Ausbreitung stark reduziert. Berücksichtigt man die Tz-Agglutination im Mikroskop, so kann man die gehemmte Evolution auf eine Schädigung der Tz durch in der Kälte auftretende agglutinierende Proteine zurückführen. - Unter dem steigenden Einfluss der angewandten Präparate besserte sich die Ausbreitung bei "Lo-

gantant" auf 39 % und "B6 I" auf 34 %. Ob die Wirkung auf einer gezielten Eliminierung der Agglutinine oder, wie bei den anderen, auf einer unspezifischen Reizung beruht, geht aus den Tabellen nicht sichtbar hervor. - Bei den beiden letzten Untersuchungen wurde die Evolution normal gefunden, und die Einwirkung von "Logantan" und "B6 I" entsprach im wesentlichen dem Bild bei der anderen Patientin und bei Normalblut. Die Endwerte lagen hier nur etwas mehr in der Nähe der Ausgangswerte als bei den anderen Versuchspersonen.

Schon bei der BKS-Reaktion der Patientin B. war im Laufe der "Logantan"-Therapie eine deutliche Tendenz zur Normalisierung festzustellen gewesen. Auch die Normalisierungstendenz der Tz-Evolution ist nicht anzuzweifeln. Desgleichen zeigte das TEG bei der letzten Untersuchung eine deutliche Besserung.

Die Patientin scheint demnach, im Gegensatz zu dem Fall 2 bis zu einem gewissen Grade auf "Logantan" positiv zu reagieren. Danach könnten wir auch die zunehmende Ausbreitung im ersten Test (25.10.61) als eine gezielte Wirkung des "Logantan" ansehen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch eine unspezifische Reizung mit im Spiele ist.

Die Adhäsion der Tz auf der Zaponlackfolie zeigt keine Beziehung zu den Konzentrationen der beiden Präparate. - Nur bei der Patientin B. wiederum fällt die allgemein geringe Adhäsionsneigung auf, die entweder mit der Affektion der Tz selbst zusammenhängt; oder aber die feinkörnige Agglutinate der Erythrozyten, die schon bei Zimmertemperatur bei der Beschickung der Zählkammern angedeutet sichtbar wurden, haben bei der Sedimentation einen größeren Anteil der Tz mitgerissen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden drei Fälle von Kälteagglutininämien mit positivem Coombs-test beschrieben, die in ihrer Symptomatik verschieden stark ausgeprägt und unterschiedlich geartet sind. Sie erwiesen sich als im ganzen therapieresistent. Nur in einem Fall ist die BKS-Reaktion durch monatelange "Logantan"-Therapie von 98 mm auf 9 mm (1 Std.-Wert nach WESTERGREN) erniedrigt worden. - Die Thrombozyten-Evolution im TMG war bei dieser Patientin ebenfalls erniedrigt. Im in vitro-Test mit "Logantan" zeigte sie ansteigende Tendenz; im Laufe der Allgemeinbehandlung normalisierte sie sich. Eine günstige Wirkung des "Logantan" ist demnach auch hier anzunehmen. Eine zusätzliche unspezifische Stimulierung, wie zum Teil bei Normalblut, ist noch nicht auszuschließen.

Herrn Professor Dr. R. Marx möchte ich für die Überlassung des Themas und für die ständige freundliche Bereitschaft zu Anregungen und Unterstützung bei dieser Arbeit, die ich in seinem Labor durchführen durfte, sowie Herrn Professor Dr. H. Schwiegk für die liebenswürdige Übernahme des Korreferates, meinen herzlichsten Dank sagen.

Mein Dank gilt auch allen denen, die durch Blutspenden und andere Hilfeleistungen diese Arbeit unterstützten.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) BERNDT, H: "Makroglobulinämie - Morbus oder Syndrom Waldenström?"
Fol. hyemat. 76, 1, 1959
- (2) BRAAKER, J: Zur Klinik der durch Autoantikörper bedingten hämolytischen Anämien.
Praxis, Nr. 8, S. 209, 1960
- (3) FAHRAEUS, R: Zellgehalt und Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems.
Dtsch. med. Wschft. 86. Jahrgg. 47, S. 2266, 1961
- (4) FRIMBERGER, F:
Qualitätsunterschiede bei Serumgelinen und Fibrinogen.
Ärztl. Forschg. 14, 12, S. I/573, 1960
- (5) FRIMBERGER, F:
Über die Geline als eigene Gruppe von Plasmaproteinen.
Ärztl. Forschg. 14, I/117, 1960
- (6) FRIMBERGER, F:
Unspezifität d. BKS-Reaktion und ihre Abhängigkeit von Sinearkolloiden.
Ärztl. Forschg. 15, Heft 7, S. I/296, 1961
- (7) FRIMBERGER, F:
Differenzialblutsenkung.
Fol. Haemat. N.F. 2, 3, 1958
- (8) KANZOW, U: Klin. Wschrift. 32, 154, 1954
- (9) KAPPELER, R., KEBS, A., RIVA, G.:
Klinik d. Makroglobulinämie Waldenström.
Helv. Med. Acta, 1958, 1.
- (10) V. Lengerke, H:
Dissertation, 1960 in Vorbereitung
- (11) MARMONT, A. und SCHUBOTHE:
Akt. Probl. antikörperbed. hämolyt. Erkrankungen.
7. Freibg. Symposium 1961

- (12) MARX, R., IBROM, H., STANISLAWSKI, F:
 Die Färbung folien- und glasadhärenter, ausgebr.
 Thrombozyten.
 Blut VI, S. 335, 1960
- (13) MARX, R: Persönliche Mitteilungen
- (15) RITZMANN, S.E., LEVIN, W.C.:
 Verhadlg. dtsh. Ges. inn. Med. S. 1021, 1961
- (16) RANZ, H., BORCHERS, H.G.:
 Ein aussergew. Fall v. Kälteagglutininkrankheit.
 Zentr. Blatt f. allg. Path. u. path. Anatomie
 Bd. 101, S. 229, 1960
- (17) RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G., GRANZER, E.,
 NASS, G: Der Mechanismus und die Bedeutung d. BKS.
 Dt. Med. Wschrft. 85, Jahrgg. 18, S. 808
- (18) RUHENSTROTH-BAUER, G:
 Bemerk. z.d. Arbeit: "Über d. Geline als eig. Gr.
 der Plasmaproteine,
 Ärztl. Forschg. Jahrgg. 9, S. II/87, 1960
- (19) RUHENSTROTH-BAUER, G:
 Neues über Mechanism. und Bedeutung d. BKS.
 Hippokrates, 32. Jahrgg., 21, 1961
- (20) SCHEIFFARTH, F., FRENGER, W:
 Immunhämatologie
 Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1961, S. 34 - 58
- (21) WILDE, H: Blood 9, 875, 1954

LEBENS LAUF

Am 11. März 1937 wurde ich in Hannover als Sohn des Fleischermeisters Carl Sasse und seiner Ehefrau Martha, geb. Sürig, geboren. Meine Kindheit verlebte ich in Lehrte, besuchte dort vom Herbst 1943 bis Ostern 1948 die Volksschule, trat dann in das Gymnasium meiner Heimatstadt ein und bestand dort im März 1957 das Abitur.

Mein vorklinisches Studium begann ich im Sommersemester in Freiburg, studierte dann ein Sommersemester in Kiel und kehrte nach Freiburg zurück, wo ich im Juli 1959 das Physikum machte.

In meinem klinischen Studium war ich ein Semester an der Universität Göttingen, vier Semester an der Münchner und zwei an der Freiburger Universität immatrikuliert, wo ich am 5. Juni 1963 mein Studium mit der medizinischen Staatsprüfung abschloss.

1. Die ...
 2. Die ...
 3. Die ...
 4. Die ...
 5. Die ...
 6. Die ...
 7. Die ...
 8. Die ...
 9. Die ...
 10. Die ...
 11. Die ...
 12. Die ...
 13. Die ...
 14. Die ...
 15. Die ...
 16. Die ...
 17. Die ...
 18. Die ...
 19. Die ...
 20. Die ...
 21. Die ...
 22. Die ...
 23. Die ...
 24. Die ...
 25. Die ...
 26. Die ...
 27. Die ...
 28. Die ...
 29. Die ...
 30. Die ...
 31. Die ...
 32. Die ...
 33. Die ...
 34. Die ...
 35. Die ...
 36. Die ...
 37. Die ...
 38. Die ...
 39. Die ...
 40. Die ...
 41. Die ...
 42. Die ...
 43. Die ...
 44. Die ...
 45. Die ...
 46. Die ...
 47. Die ...
 48. Die ...
 49. Die ...
 50. Die ...
 51. Die ...
 52. Die ...
 53. Die ...
 54. Die ...
 55. Die ...
 56. Die ...
 57. Die ...
 58. Die ...
 59. Die ...
 60. Die ...
 61. Die ...
 62. Die ...
 63. Die ...
 64. Die ...
 65. Die ...
 66. Die ...
 67. Die ...
 68. Die ...
 69. Die ...
 70. Die ...
 71. Die ...
 72. Die ...
 73. Die ...
 74. Die ...
 75. Die ...
 76. Die ...
 77. Die ...
 78. Die ...
 79. Die ...
 80. Die ...
 81. Die ...
 82. Die ...
 83. Die ...
 84. Die ...
 85. Die ...
 86. Die ...
 87. Die ...
 88. Die ...
 89. Die ...
 90. Die ...
 91. Die ...
 92. Die ...
 93. Die ...
 94. Die ...
 95. Die ...
 96. Die ...
 97. Die ...
 98. Die ...
 99. Die ...
 100. Die ...

